

Metoclopramide

ATC-code: A03FA01, September 2024

Indicatie

Metoclopramide is geregistreerd voor:

- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken. (1,2)
- Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV). (2)
- Misselijkheid en braken in de palliatieve fase. Dit betreft een *off-label indicatie*. (3)
- Preventie van vertraagde, door chemotherapie geïnduceerde, misselijkheid en braken (CINV). (1,2)
- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV). (1,2)

De laatste twee indicaties worden in deze tekst niet besproken.

Start criterium (START-NL 2020)

Niet opgenomen (4)

Standpunt Ephor en samenvatting

Metoclopramide wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de tijdelijke behandeling van misselijkheid en braken wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, praktijkervaring, klein interactiepotentieel en gebruiksgemak. **Domperidon** wordt voor deze indicatie door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd op basis van een gunstiger bijwerkingenprofiel (cardiovasculaire en extrapyramidale bijwerkingen) ten opzichte van **metoclopramide**.

Dosering:

De aanbevolen dosis per gift is 10 mg, maximaal driemaal per dag. Dosisreductie bij ouderen wordt overwogen op geleide van de nier- en leverfunctie. (1)

Gebruiksgemak:

Metoclopramide is beschikbaar in een tablet van 10 mg, een zetpil van 10 mg, drank van 1 mg/ml en een injectievloeistof van 5 mg/ml. (2) Voor een optimaal effect van orale toediening wordt een gift 30 minuten voor de maaltijd aanbevolen. (5) Tabletten mogen worden fijngemalen (6). Tussen toediening van 2 doses moet een tijdsinterval van ten minste 6 uur aangehouden worden. (1) Vanwege risico op neurologische en andere bijwerkingen wordt aanbevolen metoclopramide maximaal 5 dagen te gebruiken. (2)

Stoppen van de medicatie:

Metoclopramide kan abrupt worden gestopt.

Volgens de STOP criteria dient metoclopramide gestopt te worden bij parkinsonisme, omdat metoclopramide een verhoogd risico geeft op toename van parkinsonisme door centrale dopamine-blokkade. (4)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: 195.

Effectiviteit:

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken

Placebo en actief gecontroleerde studies bij ouderen met gem. leeftijd > 65 jaar:

Preventieve toediening van metoclopramide (tijdens of voor de operatie) zorgde in vier gerandomiseerde gecontroleerde studies voor afname van postoperatieve misselijkheid en braken ten opzichte van placebo, waarbij in drie studies deze afname ook statistisch significant was. (7,8,9,23)

Bijwerkingen:

De belangrijkste bijwerkingen van metoclopramide zijn sedatie, parkinsonisme, tardieve dyskinesie, diarree en vooral bij i.v. toediening hypotensie. (2) Ook is glaucoom vermeld in de literatuur. (17)

Sedatie

In een RCT werd een statistisch significante hogere incidentie van sedatie waargenomen in de metoclopramide groep (7/20 gevallen, gem. leeftijd 69 ± 16 jaar) in vergelijking met de controlegroep (1/20 gevallen, gem. leeftijd 71 ± 12 jaar). (7) Ook in een vergelijkend onderzoek werd sedatie vaker gezien onder kwetsbare ouderen. (10)

Parkinsonisme

Uit een cohortstudie bleek dat metoclopramide geïnduceerd parkinsonisme vaker werd gezien bij oudere patiënten. De hazard ratio (metoclopramide gebruikers vs. nongebruikers) bij ouderen tussen de 60-79 jaar bedroeg 2,52 (1,61-3,93 p<0,001) en bij ouderen ≥80 jaar 2,07 (1,09-3,92 p=0,03) na een follow-up van 1 jaar. (11) In een crossectionele studie werd juist gezien dat parkinsonisme vaker optrad bij jongere patiënten, hoewel ook hierbij metoclopramide geïnduceerd parkinsonisme voorkwam bij oudere patiënten. (12) Daarnaast liet een case-control studie zien dat ouderen ≥65 jaar die metoclopramide gebruiken drie keer meer kans hadden om levodopa voorgeschreven te krijgen (OR = 3,04 (2,46-3,77)). Ook liet de studie zien dat hoe langer metoclopramide werd gebruikt, hoe groter de kans was dat levodopa voorgeschreven werd. (13)

Interactiepotentieel:

Klein met <5 geneesmiddel(groepen). (3,18)

Farmacokinetiek:

De klaring van metoclopramide blijkt lager bij kwetsbare ouderen vergeleken met gezonde jongeren (30,6 ±11,7 l/uur vs. 12,1±7,6 l/uur, p<0,05). (10)

In een vergelijkend onderzoek bleken ouderen een significant hogere verhouding tussen de concentratie in de hersenen en de concentratie in het plasma voor metoclopramide te

hebben bij steady-state in de basale ganglia vergeleken met jongere deelnemers (microdosis: +26%, therapeutische dosis: +41%), waarbij de AUC(hersenen) in oudere deelnemers was verhoogd met 24% voor de microdosis en 29% voor de therapeutische dosis. Dit verschil kan worden verklaard door een lagere klaring die mogelijk veroorzaakt wordt door een leeftijd gerelateerde afname in de activiteit van de efflux-transporter P-gp in de bloed-hersenbarrière en kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen van metoclopramide in het centraal zenuwstelsel bij ouderen patiënten. (19)

Uitgebreide tekst

Dosis

Algemeen (1-3)

- De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis (oraal, rectaal, parenteraal) is 30 mg of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.
- De maximaal aanbevolen behandelduur is 5 dagen vanwege het risico op neurologische en andere bijwerkingen.
- Tussen toediening van 2 doses een tijdsinterval van ten minste 6 uur aanhouden, zelfs in gevallen van braken of afstoting van de dosis.
- Intraveneuze doses als trage bolus toedienen (≥ 3 min) om het risico op bijwerkingen, waaronder cardiovasculaire reacties, te verminderen.
- Indien de patiënt bekend is met acathisie, infusie gedurende 15 minuten overwegen.

Symptomatische behandeling misselijkheid en braken:

Oraal/parenteraal (i.m., i.v.): 10 mg maximaal 3x/dag. (1,2)

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV):

Parenteraal (i.v., i.m.): 10 mg als enkele dosis. (1,2)

Misselijkheid en braken in de palliatieve fase:

Oraal/rectaal: 10 mg 3x per dag, bij onvoldoende effect 10 mg 4x per dag of 20 mg 3x per dag

Subcutaan/intraveneus als infusie: 40-100 mg per 24 uur als continue infusie. (3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er moet een dosisreductie worden overwogen op geleide van de nier- en leverfunctie. (1)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

De klaring van metoclopramide wordt met maximaal 70% verlaagd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, terwijl de plasma-eliminatie halfwaardetijd wordt verhoogd (ongeveer 10 uur bij een creatinineklaring van 10-50 ml/minuut en 15 uur bij een creatinineklaring < 10 ml/minuut). (1)

Bij patiënten met een creatinineklaring van 10-50 ml/min dient 50% van de standaarddosering toegediend te worden.

Bij patiënten met creatinineklaring < 10 ml/min dient 25% van de standaarddosering toegediend te worden.

Bij patiënten die intermitterende hemodialyse, continue veno-veneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie of peritoneale dialyse ondergaan dient 25% van de standaarddosering toegediend te worden. (3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met levercirrose is cumulatie van metoclopramide waargenomen. (1)

Bij matige en ernstige levercirrose (Child-Pugh B en C) of ernstige leverfunctiestoornis moet de dosis worden gereduceerd met 50%. (1-3,20)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Gebruiksgemak

Metoclopramide is beschikbaar in een tablet van 10 mg, een zetpil van 10 mg, drank van 1 mg/ml en een injectievloeistof van 5 mg/ml. (2) Voor een optimaal effect van orale toediening wordt een gift 30 minuten voor de maaltijd aanbevolen. (5) Tabletten mogen fijngemalen of opgelost worden. (6) Tussen toediening van 2 doses moet een tijdsinterval van ten minste 6 uur aangehouden worden, zelfs in gevallen van braken of afstoting van de dosis. (1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Metoclopramide mag abrupt gestopt worden.

Volgens de STOP criteria dient metoclopramide gestopt te worden bij parkinsonisme, omdat metoclopramide een verhoogd risico geeft op toename van parkinsonisme door centrale dopamine-blokkade. (4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

195 ouderen (gem. leeftijd >65) zijn bestudeerd in RCT's.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-74 jaar: 15.640 mannen en 25.848 vrouwen.

≥75 jaar: 16.462 mannen en 30.758 vrouwen. (21)

Metoclopramide is sinds 1967 op de markt in Nederland. (22)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken

Placebo en actief gecontroleerde studies bij ouderen met gem. leeftijd > 65 jaar:

In een prospectief dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij veertig patiënten die een electieve knie- of heupprothese kregen (gem. leeftijd: 69 ± 16 jaar, 60% vrouw actieve

groep en 71 ± 12 jaar, 50% vrouw controlegroep) werd de toevoeging van metoclopramide aan tramadol (groep M+T) vergeleken met alleen het gebruik van tramadol (groep T). De toevoeging van metoclopramide zorgde voor een vermindering in scores van misselijkheid en braken, waarbij de scores in de controlegroep (T) 12, 18 en 24 uur na toediening 1.7 ± 1.0 , 2.3 ± 1.2 en 1.9 ± 0.9 bedroegen en in de actieve groep (M+T) 0.2 ± 0.5 , 0.6 ± 0.6 en 0.2 ± 0.5 . Dit verschil was statistisch significant, met $p < 0,05$. PONV werd elke zes uur bepaald aan de hand van een vijfpuntschaal (van 0 = geen misselijkheid/braken tot 4 = hardnekkige misselijkheid/braken zonder effect medicatie). De incidentie van misselijkheid/braken was ook lager in groep T dan in groep M+T op de eerste dag na de operatie. Dit was 35% vs. 5% voor misselijkheid en 25% vs. 0% voor braken met $p < 0,05$. (7)

In een RCT bij 48 patiënten die een totale heupprothese kregen (gem. leeftijd controlegroep: 73 jaar, 66,6% vrouw en metoclopramide groep: 67 jaar, 75% vrouw) werd het effect van metoclopramide onderzocht op PONV. 58% van de patiënten uit de placebogroep en 17% van de metoclopramide groep hadden last van braken. Het gebruik van 2x 20 mg metoclopramide i.m. leidde tot een significante vermindering ($p < 0,05$) van PONV. (8)

In een andere RCT bij 251 patiënten die een extracapsulaire staaroperatie ondergingen werd het effect van ondansetron 4 mg i.v. (groep 3; gem. leeftijd 68 ± 14 jaar, 47% vrouw) en metoclopramide 10 mg i.v. (groep 2; gem. leeftijd 68 ± 10 jaar, 45% vrouw) vergeleken met placebo (groep 1; gem. leeftijd 70 ± 9 jaar, 54% vrouw). Uit dit onderzoek bleek dat de frequentie van symptomen van misselijkheid 27.4%, 11.8%, en 2.6% was na toediening van respectievelijk placebo, metoclopramide en ondansetron. Voor braken was dit 21.4%, 5.9%, en 0.9%. Metoclopramide zorgde voor een significante afname van PONV ($p = 0,0001$). Echter, was het effect van ondansetron op het verminderen van misselijkheid significant groter dan het effect van metoclopramide ($p = 0,046$). Het verschil in vermindering van braken tussen de twee anti-emetica bleek niet significant (9).

In een vergelijkend prospectief onderzoek bij 400 patiënten die een grote orthopedische operatie van de onderste ledematen ondergingen ($n = 100$, gem. leeftijd: $65,5 \pm 12,5$ jaar metoclopramide groep) resulteerde toevoeging van metoclopramide in een dosering van 2x 20 mg i.m. (tijdens anesthesie en in de recovery kamer) niet in een significante daling van 24 uur postoperatief ervaren misselijkheid en braken in vergelijking met geen toediening van metoclopramide. Hoe de groepen gerandomiseerd werden staat niet beschreven. De toedieningsvorm van 20 mg is inmiddels uit de handel. (23)

Cohortstudies bij ouderen met gem. leeftijd > 65 jaar:

In een prospectieve studie naar prevalentie van misselijkheid (fase 1) en geassocieerde factoren (fase 2) bij patiënten met gevorderde kanker ($n = 821$, mediane leeftijd 70 jaar, 53% vrouw) werd in fase 2 de effectiviteit van verschillende anti-emetische behandelingen beoordeeld. Van de 821 patiënten in fase 1 werden 241 patiënten geïnccludeerd in fase 2 (29,4%). De effectiviteit van anti-emetische behandelingen werd beoordeeld met de multi N/V score. Dit is een manier om te meten in welke mate iemand last heeft van misselijkheid en braken. De score wordt berekend met vragenlijsten en is hoger als de misselijkheid meer prevalent is. Een gemiddelde persoon heeft een score van 50, waarbij hogere scores aangeven dat iemand meer last heeft van deze symptomen. Na follow-up van 5 tot 9 dagen

werd een vermindering van de prevalentie van misselijkheid gemeten tot 70%. Voor patiënten behandeld met domperidon (n=28) was de afname in de multi-item N/V score statistisch significant met score verbetering van 8 punten (van 76 bij aanvang naar 68 bij follow-up) (p=0,02). Bij gebruikers van metoclopramide (n=33) werd een statistisch significante verbetering van 11 punten (van 79 naar 68) gezien (p<0.001). (30)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De Tmax wordt bereikt na 30-120 minuten. (1) Er zijn geen gegevens bekend over de tijd tot effect bij ouderen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Actief gecontroleerde studies

Sedatie

In een prospectief dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij veertig patiënten die een electieve knie- of heupprothese kregen (gem. leeftijd: 69 ± 16 jaar, 60% vrouw actieve groep en 71 ± 12 jaar, 50% vrouw controlegroep) werd de toevoeging van metoclopramide aan tramadol (M+T) vergeleken met alleen het gebruik van tramadol (Groep T). De toevoeging van metoclopramide zorgde voor een hogere incidentie van sedatie (7/20 gevallen in groep M+T vs. 1/20 gevallen in groep T (P<0,05)). (7)

Ook in een vergelijkend onderzoek tussen zes gezonde jongeren (21-24 jaar), zes gezonde ouderen (69-74 jaar) en zes kwetsbare ouderen (69-88 jaar) werd meer sedatie gezien bij kwetsbare ouderen in vergelijking met de gezonde jongeren 120 minuten na toediening van 10 mg metoclopramide (p<0,05). Sedatie kwam het vaakst voor na intraveneuze toediening vs. na orale toediening. (10)

Cohortstudies, case-control studies

Parkinsonisme

In een cohortstudie waar metoclopramide gebruikers werden verzameld uit de Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan werd metoclopramide geïnduceerd parkinsonisme vaker gezien bij oudere patiënten. De hazard ratio (metoclopramide gebruikers vs. non-gebruikers) bij ouderen tussen de 60-79 jaar bedroeg 2,52 (1,61-3,93 p<0,001) en bij ouderen ≥80 jaar 2,07 (1,09-3,92 p=0,03) na een follow-up van 1 jaar. (11) Ook in een ander onderzoek bleek parkinsonisme vaker voor te komen bij ouderen

($p < 0,0001$), terwijl acute dystonische/dyskinetische reacties juist vaker voorkwamen bij jonge vrouwen. (24) Verder bleek uit een retrospectieve record review met 354 patiënten (waarvan 67% vrouw) met de ziekte van Parkinson en een gem. leeftijd van 69,2 jaar dat er in 24 (6,8%) gevallen sprake was van geneesmiddel geïnduceerd parkinsonisme. In 21% (5 patiënten) hiervan kwam dat door het gebruik van metoclopramide (monotherapie). (25)

In een andere cross-sectionele studie werd juist gezien dat parkinsonisme vaker optrad bij jongere patiënten, alhoewel ook in deze studie metoclopramide geïnduceerd parkinsonisme voorkwam bij oudere patiënten. Bij patiënten tussen de 60 en 69 jaar werd 36% van de gevallen van parkinsonisme gerelateerde bijwerkingen in verband gebracht met het gebruik van metoclopramide. Bij patiënten tussen de 70-79 jaar was dat 18% en bij ouderen >80 jaar was dat 9%. (12)

In een case-control studie werd in de National Health Insurance Service-Senior (NHIS-Senior) database informatie over ouderen ≥ 65 jaar verzameld die levodopa voorgeschreven kregen. Er waren in totaal 1824 cases, waarvan 47% en 5472 controles, waarvan 47% vrouw). Hieruit bleek dat ouderen die metoclopramide voorgeschreven kregen, drie keer meer kans hadden om ook levodopa voorgeschreven te krijgen (OR = 3,04 (2,46-3,77)). Ook liet de studie zien dat hoe langer metoclopramide werd gebruikt, hoe groter de kans was om levodopa voorgeschreven te krijgen. OR was 2,93 (2,34-3,38) voor de groep die metoclopramide 1-19 dagen gebruikten en 4,18 (2,21-7,89) voor de groep die het meer dan 20 dagen gebruikten. (13) In een ander cohortonderzoek met oudere patiënten met dementie (gem. leeftijd 84,9 jaar) werd in 0,04% van het cohort (1038 patiënten, waarvan 76,7% vrouw) binnen zes maanden na voorschrijven van metoclopramide ook een recept voor Parkinson medicatie voorgeschreven. (26)

Tardieve dyskinesie

In een review zijn 52 cases, waarvan 56% vrouw, geanalyseerd van patiënten met een gem. leeftijd van 70 ± 10 jaar die tardieve dyskinesie ontwikkelden bij het gebruik van metoclopramide. 31 van de 52 case reports beschreven een associatie tussen het gebruik van metoclopramide en het ontwikkelen van tardieve dyskinesie. De gem. behandelduur met metoclopramide totdat symptomen ontwikkelden was 20 ± 15 maanden met een gem. dagelijkse dosering van 32 ± 7 mg. De meest voorkomende locatie van de dyskinetische bewegingen was het gezicht ($n=28$), gevolgd door de tong ($n=21$), de lippen ($n=19$), de kaak ($n=19$), de romp ($n=9$) en de ledematen ($n=3$). (14) Ook in een andere retrospectieve observationele analyse van 87 case reports werd een associatie gevonden tussen het gebruik van metoclopramide en het ontwikkelen van tardieve dyskinesie, voornamelijk bij oudere (60 ± 22 jaar) vrouwen (67% van de patiënten). De dagelijkse dosering van metoclopramide was (33 ± 14 mg). (15)

In een ander vergelijkend onderzoek is de niet-specifieke binding van een aantal antipsychotica en metoclopramide gemeten in postmortale humane substantia nigra van vijf patiënten met de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington, Multiple Sclerosis en neurologisch gezonde controle patiënten. Hieruit kwam dat metoclopramide meer bindt aan het nigrale weefsel in vergelijking met antipsychotica. De hoge accumulatie van metoclopramide in de substantia nigra zou schade kunnen toebrengen aan de zenuwcellen, wat het toxische vermogen van metoclopramide verklaart om vroegtijdige tardieve

dyskinesie uit te lokken. Ook bond metoclopramide meer aan het nigrale weefsel van Alzheimerpatiënten vergeleken met controleweefsel. Dit suggereert dat (een gedeelte van) de oudere populatie kwetsbaarder is voor metoclopramide geïnduceerde tardieve dyskinesie. (16)

Acuut gesloten hoek glaucoom

In een case-crossover studie is informatie verzameld over patiënten ($66,8 \pm 10,6$ jaar) die zijn gediagnosticeerd met acuut gesloten hoek glaucoom. Hierbij werd gekeken naar welke medicatie er werd voorgeschreven 1-30 dagen voor de diagnose. In deze studie was metoclopramide gebruik geassocieerd met acuut gesloten hoek glaucoom met een OR van 2,52 (1,95-3,25). Metoclopramide werd in deze periode gebruikt door 79 patiënten, waarvan 84,8% vrouw. De mediane tijd van aanvang was $7,7 \pm 8,5$ dagen. (17)

Orofaryngeale dysfagie

In een cross-sectionele retrospectieve studie werden 200 patiënten (gem. leeftijd $84 \pm 6,5$ jaar, 65,5% vrouw) onderzocht op het voorkomen van orofaryngeale dysfagie en het gebruik van geneesmiddelen. Er werd geen significante associatie gevonden tussen het risico op orofaryngeale dysfagie en het gebruik van metoclopramide of domperidon (CI: 0,72-5,73, $p=0,18$). (27)

Overige bijwerkingen

In een cohortstudie met 53 patiënten met een gem. leeftijd van 70 jaar (range 20-97 jaar), waarvan 61% vrouw die in een hospice verbleven voor palliatieve zorg werden meerdere bijwerkingen gemeld bij een behandeling van gem. 32,9 mg metoclopramide per dag. 32% van de patiënten had last van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren acathisie ($n=4$), hoofdpijn ($n=4$) en buikpijn ($n=4$). (28)

Incidentie bijwerkingen:

Zeer vaak (> 10%): slaperigheid.

Vaak (1-10%): asthenie. Extrapiramidale stoornissen (vooral bij kinderen en jongvolwassenen en bij hoge dosering), parkinsonachtige verschijnselen, acathisie. Depressie. Diarree. Hypotensie (vooral bij i.v.-toediening). (2)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency): Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): droge mond, loopstoornis, urineretentie, tachycardie, vallen, misselijkheid, braken, hypotensie.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet beschikbaar

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Ouderen lijken gevoeliger voor het ontwikkelen van parkinsonisme, tardieve dyskinesie en sedatie door metoclopramide gebruik (Zie uitgebreide tekst bijwerkingen).

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: geen te verwachten op basis van werkingsmechanisme.

Delier: Soms (0,1–1%): Hallucinaties, Zelden (0,01–0,1%): Verwardheid

Duizeligheid: Ja, frequentie onbekend

Valneiging en/of motorische functie: Vaak (1–10%): asthenie. Extrapiramidale stoornissen, parkinsonisme, acathisie, hypotensie. Soms (0,1–1%): dystonie, dyskinesie, verlaagd bewustzijn.

Een langdurige behandeling met metoclopramide kan irreversibele tardieve dyskinesie veroorzaken, vooral bij ouderen. Een maximale behandelduur van 5 dagen wordt geadviseerd, maar mag zeker niet langer dan 3 maanden duren vanwege dit risico.

Sedatieve effecten: Zeer vaak (> 10%): slaperigheid. Soms (0,1–1%): verlaagd bewustzijn.

Orthostatische effecten: Vaak (1–10%): hypotensie (vooral bij i.v.-toediening).

Invloed op voedselinname: Naast de centrale werking heeft metoclopramide middels een perifeer werkingsmechanisme een stimulerende invloed op de gastro-intestinale motoriek. Er is een anti-dopaminerg effect en een versterking van de werking van acetylcholine. Hierdoor vindt er een versnelde maagontleding plaats en is er een verhoging van de druk van de onderste oesophagus sfincter. Metoclopramide heeft geen invloed op de maagsecretie.

Hemostase: Nee

Cardiovasculaire bijwerkingen: Vaak (1–10%): hypotensie (vooral bij i.v.-toediening).

Soms (0,1–1%): bradycardie, vooral bij i.v.-toediening

Verder zijn gemeld: Acute hypertensie (bij feochromocytoom), tijdelijke verhoging van de bloeddruk. Hartstilstand (kort na i.v.-gebruik, volgend op bradycardie), AV-blok, sinuspaauze bij i.v.-gebruik, verlengd QT-interval, Torsade de pointes (zichtbaar op een ECG).

Cognitie: Zelden (0,01–0,1%): Verwardheid en convulsie (bij epilepsiepatiënten). (1,2)

Invloed op rijvaardigheid: Categorie II. Bij dagelijks gebruik van metoclopramide de eerste paar dagen niet rijden. Bij incidenteel gebruik niet rijden tot en met 24 uur na inname. (29)

Intoleranties en/of allergieën: Soms (0,1–1%): overgevoelighedsreacties. Verder zijn gemeld: Anafylactische reacties (waaronder anafylactische shock), vooral bij i.v.-toediening. (1,2)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie 'geneesmiddel'

Metoclopramide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP2D6-remmers, zoals fluoxetine en paroxetine kan de blootstelling aan metoclopramide verhogen. Let op het optreden van bijwerkingen bij combinatie met sterke CYP2D6-remmers. (1-3)

Overige interacties

De plasmaconcentratie van atovaquon kan dalen door het gelijktijdig gebruik met metoclopramide. (3)

Dopamine-antagonisten en centrale dopaminerge middelen (dopaminerge parkinsonmiddelen en prolactineremmers) kunnen elkaars werking tegengaan. Combinatie wordt daarom ontraden. Een uitzondering is domperidon vanwege beperkte passage van de bloed-hersenbarrière. (18)

Parasympatholytica en morfinederivaten kunnen een wederzijds antagonisme hebben met metoclopramide ten aanzien van de motiliteit van het maagdarmstelsel. (1,2)

Metoclopramide versterkt het sederend effect van centraal dempende stoffen en andersom. (1,2)

De combinatie van metoclopramide met antipsychotica of SSRI's zorgt voor een verhoogde kans op extrapyramidale symptomen. (1-3) Combinatie met SSRI's vergroot ook de kans op het serotoninesyndroom. (1,2)

Metoclopramide verlaagt de absorptie en daarmee plasmaconcentratie van digoxine en verhoogt de absorptie van ciclosporine; controle plasmaspiegels van ciclosporine is vereist. (1,2)

Injectie van metoclopramide kan door remming van plasmacholinesterase de duur van neuromusculaire blokkade door mivacurium en suxamethonium verlengen. (1,2)

Gelijktijdig gebruik van alcohol vermijden vanwege een versterkt sedatief effect. (1,2)

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein met <5 klinisch relevante interacties. (3,18)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Speciale voorzichtigheid moet worden betracht als metoclopramide, met name via de intraveneuze route, wordt toegediend aan ouderen, aan patiënten met hartgeleidingsstoornissen (waaronder verlenging van het QT-interval), patiënten met

ongecorrigeerde stoornissen in de elektrolytenhuishouding, patiënten met bradycardie en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Intraveneuze doses moeten worden toegediend als een langzame bolus (minstens 3 minuten) om het risico op bijwerkingen (zoals hypotensie en acathisie) te reduceren. (1)

Een langdurige behandeling met metoclopramide kan mogelijk irreversibele tardieve dyskinesie veroorzaken, vooral bij ouderen. Een maximale behandelduur van 5 dagen wordt geadviseerd, maar mag zeker niet langer dan 3 maanden duren vanwege dit risico. De behandeling moet worden gestaakt als er klinische verschijnselen van tardieve dyskinesie optreden. (1)

Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij:

- Gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of gastro-intestinale perforatie waarvoor stimulatie van de gastro-intestinale motiliteit een risico vormt.
- Een voorgeschiedenis van door neuroleptica- of metoclopramide-geïnduceerde tardieve dyskinesie.
- Epilepsie (verhoogde frequentie en intensiteit van insulten).
- Ziekte van Parkinson of parkinsonismel
- Vastgesteld of vermoed feochromocytoom in verband met het risico op ernstige episoden van hypertensiel
- Een combinatie met levodopa of dopaminerge agonistenl
- Een bekende voorgeschiedenis van methemoglobinemie na gebruik van metoclopramide of NADH cytochroom-b5-deficiëntiel
- Aangeboren lang-QT-intervalsyndroom.
- Proctitis of rectale bloedingen (in de anamnese), niet rectaal toedienen. (1,3)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Metoclopramide kent centrale en perifere antidopaminerge eigenschappen. Het anti-emetische effect is het gevolg van antagonisme van D₂-receptoren in de chemoreceptor-triggerzone en het braakcentrum van de medulla, en van antagonisme van 5HT₃-receptoren en agonisme van 5HT₄-receptoren. Verder versterkt metoclopramide de peristaltiek van het proximale deel van het maag-darmkanaal, verhoogt het de tonus van de onderste sluitspier van de oesofagus en ontspant het de pylorus (2).

De orale biologische beschikbaarheid bedraagt 60-100%. De piekplasmaspiegels worden bereikt binnen 0,5-2 uur. Het verdelingsvolume is 2-3 l/kg; 13-22 % wordt gebonden aan plasma-eiwitten. De metabolisering van metoclopramide vindt gedeeltelijk plaats via N-deëthylering en N-hydroxylering, voornamelijk door CYP2D6. Verder ondergaat het conjugatiereacties (glucuronidering en sulfatering); de belangrijkste metaboliet is het N-4-sulfaatconjugaat. De plasma-eliminatie-halfwaardetijd is 5 tot 6 uur en bij matig tot ernstig gestoorde nierfunctie 10-15 uur. (1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een vergelijkend onderzoek tussen zes gezonde jonge deelnemers (21-24 jaar), zes gezonde oudere deelnemers (69-74 jaar) en zes kwetsbare ouderen (69-88 jaar) werden farmacokinetische parameters bestudeerd na toediening van 10 mg metoclopramide oraal en via een intraveneuze bolus. De klaring van metoclopramide was gelijk in gezonde jongeren en gezonde ouderen. Echter, was deze wel significant lager voor de kwetsbare ouderen wanneer vergeleken met de gezonde jongeren ($30,6 \pm 11,7$ l/uur vs. $12,1 \pm 7,6$ l/uur, $p < 0,05$). (10)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een vergelijkend onderzoek tussen jonge gezonde mannen ($n=11$, 26 ± 3 jaar) en oudere gezonde mannen ($n = 7$, 68 ± 9 jaar) is positronemissietomografie gebruikt om de kinetiek van radioactief gelabeld metoclopramide (namelijk [11C]metoclopramide) in de hersenen in kaart te brengen. Dit werd gedaan na de toediening van zowel een microdosis (9 ± 7 μ g) als van een microdosis samen met een therapeutische dosis ongelabelde metoclopramide (10 mg). Voor beide doses bleek dat oudere deelnemers een significant hogere verhouding tussen de concentratie in de hersenen en de concentratie in het plasma voor [11C]metoclopramide hadden bij steady-state in de basale ganglia vergeleken met jongere deelnemers (microdosis: +26%, therapeutische dosis: +41%), waarbij de AUC(hersenen) in oudere deelnemers was verhoogd met 24% voor de microdosis en 29% voor de therapeutische dosis. Deze stijging kan worden verklaard door een daling in de overdrachtssnelheidsconstante van [11C]metoclopramide van de hersenen naar het plasma (microdosis: -18%, therapeutische dosis: -30%), terwijl de distributiekilering van plasma naar de hersenen onveranderd bleef. De afname van klaring van [11C]metoclopramide uit de hersenen van oudere deelnemers kan worden veroorzaakt door een leeftijd gerelateerde afname in de activiteit van de efflux transporter P-gp in de bloed-hersenbarrière en kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen van metoclopramide in het centraal zenuwstelsel bij ouderen patiënten. De mate van metabolisatie, C_{max} en AUC(plasma) bleken niet significant verschillend van elkaar. (19)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Bij patiënten met levercirrose werd accumulatie van metoclopramide waargenomen, gepaard gaand met een daling van 50% in plasmaklaring. (1)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid van metoclopramide is 60-100%. (1) Omdat metoclopramide niet onderhevig is aan een groot first-pass effect, is de extractieratio laag.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen

Afhankelijk van nieraandoeningen, leveraandoeningen en algemene gezondheid kan verlaging van de dosis nodig zijn. (1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntbijsluiter van metoclopramide [Internet]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h11811_smpc.pdf [Geraadpleegd op 25-01-2024].]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst metoclopramide [Internet]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/metoclopramide> [Geraadpleegd op 25-01-2024]
3. KNMP. Kennisbank. Metoclopramide [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.proxy.library.uu.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S947.html [geraadpleegd op 24-01-2024]]
4. Ephor, KNMP, NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88nten-versie-2020_0.pdf [Geraadpleegd op 25-01-2024]
5. Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie. Metoclopramide [Internet]. Available from: <https://farmaka.bcfi.be/nl/geneesmiddelen/geneesmiddel/129> [Geraadpleegd op 25-01-2024]
6. KNMP Kennisbank. Metoclopramide 10 mg (Oralia VTGM) [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.proxy.library.uu.nl/article/oralia_vtgm/Handelsproductgroepen/54.html [Geraadpleegd op 24-01-2024]]
7. Pang W, Wu H, Lin C., Chang D, Huang M. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2002;49(10):1029–33.
8. Knudsen K, Lisander B. Metoclopramide decreases emesis after spinal anesthesia supplemented with subarachnoid morphine. *Reg Anesth*. 1994;19(6):390–4.
9. Ascaso FJ, Ayalab I, Carboneir P, Castroa FJ, Palomar A. Prophylactic Intravenous Ondansetron in Patients Undergoing Cataract Extraction under General Anesthesia. *Ophthalmologies* [Internet]. 1997;211:292–5. Available from: <http://www.karger.ch>
10. Wynne HA, Yelland C, Cope LH, Boddy A, Woodhouse KW, Bateman DN. The association of age and frailty with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoclopramide. Vol. 22, From: *Age and Ageing*. 1993.

11. Tsai SC, Sheu SY, Chien LN, Lee HC, Yuan EJS, Yuan RY. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sep 1;84(9):2000–9.
12. Kim S, Suh HS. Current Status of Parkinsonism-Related Adverse Events and Associated Drugs in Korea. *J Patient Saf [Internet]*. 2019;15(4):56–9. Available from: www.journalpatientsafety.com
13. Huh Y, Kim DH, Choi M, Park JH, Kwon DY, Jung JH, et al. Metoclopramide and levosulpiride use and subsequent levodopa prescription in the korean elderly: The prescribing cascade. *J Clin Med*. 2019 Sep 1;8(9).
14. Sewell DD, Jeste D V. Metoclopramide-Associated Tardive Dyskinesia An Analysis of 67 Cases. *Arch Fam Med [Internet]*. 1992;1(2):271–8. Available from: www.archfammed.com
15. Shaffer D, Butterfield M, Pamer C, Mackey AC. Tardive Dyskinesia Risks and Metoclopramide Use Before and After U.S. Market Withdrawal of Cisapride. *Journal of the American Pharmacists Association [Internet]*. 2004;44(6):661–5. Available from: www.japha.org
16. Chen S, Seeman P, Liu F. Antipsychotic drug binding in the substantia nigra: An examination of high metoclopramide binding in the brains of normal, Alzheimer’s disease, Huntington’s disease, and Multiple Sclerosis patients, and its relation to tardive dyskinesia. *Synapse*. 2011 Feb;65(2):119–24.
17. Na KI, Park SP. Association of Drugs with Acute Angle Closure. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Nov 17;140(11):1055–63.
18. KNMP. Kennisbank. Maagdarmmiddelen [Internet]. Available from: https://kennisbank- knmp- nl.proxy.library.uu.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G507.html [Geraadpleegd op 25-01-2024]
19. Bauer M, Bamminger K, Pichler V, Weber M, Binder S, Maier-Salamon A, et al. Impaired Clearance From the Brain Increases the Brain Exposure to Metoclopramide in Elderly Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Mar 1;109(3):754–61.
20. Pro-kinetica. Geneesmiddelen bij levercirrose [Internet]. Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/pro-kinetica/> [Geraadpleegd op 25-01-2024]
21. Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code A03FA01 : Metoclopramide in 2022 [Internet]. Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_03-lftgesl&geg=gebr&item=A03FA01 [Geraadpleegd op 25-01-2024]]

22. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Primperan injectie 10/2 ml, oplossing voor injectie 10 mg/2 ml [Internet]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,05251
23. Weber EWG, Slappendel R, Gielen JM, Dirksen R. Intrathecal Addition of Morphine to Bupivacaine Is not the Cause of Postoperative Nausea and Vomiting. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(1):81–6.
24. Bateman DN, Rawlins D, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J.* 1985;291(6500):930–2.
25. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced Parkinsonism in the elderly. *Movement Disorders.* 2008 Feb 15;23(3):401–4.
26. Trenaman SC, Bowles SK, Kirkland S, Andrew MK. An examination of three prescribing cascades in a cohort of older adults with dementia. *BMC Geriatr.* 2021 Dec 1;21(1).
27. Wolf U, Eckert S, Walter G, Wienke A, Bartel S, Plontke SK, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in geriatric patients and real-life associations with diseases and drugs. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
28. Currow DC, Vella-Brincat J, Fazekas B, Clark K, Doogue M, Rowett D. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: Rapid report of net clinical effect of metoclopramide. *J Palliat Med.* 2012 Oct 1;15(10):1071–5.
29. Rij veilig met medicijnen. Metoclopramide [Internet]. Available from: <https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/medicijn/513> [Geraadpleegd op 25-01-2024].]
30. Harder S, Herrstedt J, Isaksen J, et al. The nature of nausea: prevalence, etiology, and treatment in patients with advanced cancer not receiving antineoplastic treatment. *Support Care Cancer.* 2019;27:3071–80.