

# Polékové třesy

**Pavel Filip<sup>1,2</sup>, Marek Baláž<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

<sup>2</sup>Center for Magnetic Resonance Research (CMRR), University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

<sup>3</sup>1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Tremor je nejčastějším extrapyramidovým syndromem s mnoha potenciálními příčinami. V klinické praxi se používá mnoho přípravků, které mohou třes exacerbovat nebo přímo vyvolat. Z nejčastějších lze zmínit amiodaron, valproát, antagonisty dopaminu, lithium, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (a noradrenalinu) (SSRI/SNRI) a amitriptylin. Polékové třesy mají obvykle charakter akcentovaného fyziologického třesu, ale v závislosti od příčinného léčiva se může jednat o třes v rámci polékového parkinsonismu. Znalost tremorogenních léků může napomoci rychlé diagnostice, předejít zbytečným testům a umožnit adekvátní kroky – obvykle snížení dávky či vysazení příslušného přípravku nebo jeho náhradu za jiný. Cílem tohoto přehledu je poskytnout lékařům a farmaceutům aktuální informace o skupinách léků, u kterých je nutno pomýšlet na potenciální asociaci s třesem, a informace o možnostech řešení této komplikace.

**Klíčová slova:** polékový třes, patofyziologie, polékové extrapyramidové syndromy.

## Drug-induced tremors

Tremor is the most common movement disorder with several potential causes. There is a multitude of drugs utilised in the clinical practice, which may exacerbate or even cause tremor, the most common ones being amiodarone, valproate, dopamine receptor antagonists, lithium, selective serotonin (and norepinephrine) reuptake inhibitors (SSRI/SNRI) and amitriptyline. Drug-induced tremors usually correspond to enhanced physiological tremor, but, depending on the causal drug, the tremor may be a part of drug-induced parkinsonism. The recognition of tremorogenic drugs may help quick diagnosis, avoid unnecessary tests and lead to adequate actions – usually dose decrease or discontinuation of relevant drug, or its substitution. The aim of this review is to provide physicians and pharmacists with current information on the groups of drugs where a potential association with tremor is to be considered, including the information on possible management of this complication.

**Key words:** drug-induced tremor, pathophysiology, drug-induced movement disorders.

## Úvod

Tremor, rytmický oscilační pohyb části těla vznikající v důsledku střídavých nebo synchronních kontrakcí agonistů a antagonistů, je nejčastějším extrapyramidovým syndromem. Etiologie třesu mohou být různorodé, od akcentovaného fyziologického třesu, přes esenciální, parkinsonský, dystonický, funkční, neuropatický až po polékový třes. Často je těžké spolehlivě určit, jestli to které léčivo tremor způsobilo nebo jenom zvýraznilo tremor již přítomný u pacienta, a to včetně fyziologické-

ho třesu. Odlišení polékového třesu od jiných etiologií vyžaduje pečlivé odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření a často doplňkové vyšetřovací metody.

Existuje několik rizikových faktorů polékového třesu, z nichž **věk** je jedním z nejvýznamnějších. Tremory jiné etiologie jsou obecně ve vyšším věku častější, což v kombinaci s častou polypragmazií u této skupiny pacientů vede k akcentaci již existujícího třesu (1). I vlastní **polyfarmacie** je důležitým faktorem, který je nutné zvážit – některé tre-

morogenní léky mají aditivní účinky (např. theofylin a  $\beta$ -sympatomimetika u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí; antidepresiva či valproát mohou vést ke zhoršení tremoru vyvolávaného lithiem (2)) a interakce antiepileptik může vést ke zvýšení sérových koncentrací účinných látek (např. valproát). V neposlední řadě je nutné pomýšlet na **efekt dalších onemocnění** – renální selhání, jaterní selhání, předchozí strukturální léze centrální nervové soustavy – mohou akcentovat jinak minimální vliv některých léčiv (3).

Při diagnostice polékových třesů lze využít principy Škály pravděpodobnosti nežádoucích lékových reakcí Naranjo (Narajno Adverse Drug Reaction Probability Scale):

- 1) existence předchozích zpráv o nežádoucích účincích charakteru třesu,
- 2) časový vztah s nasazením a vysazením léčiva,
- 3) souvislost mezi dávkou léčiva a intenzitou třesu,
- 4) dosažení toxických hladin léčiva (např. lithium),
- 5) anamnéza třesu u podobných léčiv (např. salbutamol a salmeterol),
- 6) potenciální objektivizace souvislosti mezi třesem a daným léčivem (elektromyografické vyšetření po užití léčiva).

Samozřejmě je nutné vyloučit jiné příčiny třesu (včetně hyperthyreózy a glykemie). Z klinického hlediska je pro polékový třes typická absence progresu na rozdíl od třesů u neurodegenerativních onemocnění, charakterem připomíná esenciální nebo parkinsonský třes a je většinou bilaterální (i když u polékového parkinsonismu pacienti mohou rozvinout unilaterální klidový třes (4)). V případech, kdy máme jasnou suspekci na externí příčinu třesu, ale bez zjevné korelace v lékové anamnéze, je nutné zvážit možnost intoxikace (5).

Po stanovení diagnózy polékového třesu je k dispozici několik terapeutických možností:

- 1) Pokračování v zavedené terapii – značná část polékových třesů je mírného charakteru a nemusí být pro pacienty obtěžující. V kontextu potenciálně významného benefitu léčiva vyvolávajícího třes je nutné zvážit, zda nebude postačující další sledování pacienta.
- 2) Alternativa/snížení dávky/vysazení léčiva vyvolávajícího třes – zde je nutná pečlivá spolupráce s lékařem indikujícím toto léčivo. Možností je značné množství (převedení z lithia na lamotrigin u bipolární poruchy, přechod na jiné, atypické antipsychotikum a mnoho dalších). V některých případech však může dojít ke zlepšení třesu jednoduchým přechodem na lékovou formu s řízeným uvolňováním (6).
- 3) Symptomatická léčba polékového třesu – u polékových třesů vyvolaných valproátem lze zvážit propranolol, u polékového parkinsonismu anticholinergika či amantadin.

V některých případech však expozice toxickým hladinám určitých látek jako např. lithium či ethanol může vést k dlouhodobému třesu přetrvávajícímu i po vysazení příslušné medikace či ukončení kontaktu s toxickou látkou (7).

## Antiarytmika

Amiodaron je antiarytmikum 3. třídy běžně používané k léčbě refrakterní supraventrikulární a ventrikulární arytmie. Neurotoxické nežádoucí účinky jsou v závislosti od dávky uváděny v rozmezí 20 až 40 % u vyšších dávek, ale u dávky 200 mg pouze u méně než 5 % případů (8). Nejčastější publikované neurologické vedlejší účinky zahrnují třes, ataxii, axonální nebo demyelinizační neuropatii, poruchy spánku, ale také kognitivní deficit (9). U značné části pacientů však udržovací dávka 200 mg denně minimalizuje vedlejší účinky za současné dobré kontroly arytmie (10). Třes způsobený amiodaronem je obvykle závislý na dávce, nejčastěji charakterem připomíná esenciální třes. Tremor ale může koexistovat s dalšími výše uvedenými nežádoucími účinky.

Mechanismus rozvoje tremoru u amiodaronu není zcela znám. V mozku byl se svým aktivním metabolitem, desethylamiodaronem, detekován pouze ve velmi nízké koncentraci (11). Může však vést k hyperthyreóze a třesu tudíž až sekundárně a k potenciálně reverzibilní dopaminergní dysfunkci s parkinsonským třesem (12).

V rámci terapie třesu indukovaného amiodaronem je ke zvážení snížení udržovací dávky na výše uváděných 200 mg denně, kompenzace funkce štítné žlázy a v případě neúspěchu lze použít betablokátor (propranolol).

Z dalších antiarytmik vedoucích v ojedinelých případech ke třesu lze také zmínit procainamid a mexiletin (1).

## Antidepresiva a stabilizátory nálady

Tremor je potenciálním nežádoucím účinkem selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), několika tricyklických antidepresiv a lithia.

SSRI a SNRI se používají k terapii deprese a anxiety. Lehký tremor končetin nebo brady je běžným nežádoucím účinkem až u 20 % pa-

cientů u různých preparátů této skupiny (13). Jako mechanismus tremoru se udává zvýšení koncentrace serotoninu se sekundární inhibicí dopaminergní transmise či serotoninergní stimulace nucleus olivaris inferior (5). K tremoru může vést také vysazení SSRI/SNRI, v kombinaci s častějšími příznaky z vysazení jako závratě, nauzea, letargie a bolesti hlavy, s ústupem během několika dnů až týdnů. V tomto případě může napomoci pomalejší vysazování přes subterapeutické dávky (14). A v neposlední řadě se může tremor spojený se SSRI objevit u pacientů se serotoninovým syndromem. U tohoto potenciálně život ohrožujícího stavu bývá popisována hypertonie, hyperreflexie, diaforéza a tělesná teplota nad 38 °C. Třes může být dokonce pozorován u mírných případů serotoninového syndromu v kombinaci s nevolností a neklidem (15). Léčba je založena na vysazení příslušného léčiva a podpůrných opatřeních.

Tricyklická antidepresiva se používají v mnoha indikacích, od depresí, přes neuropatickou bolest až po bolesti hlavy. Zejména amitriptylin může vést k významnému třesu horních končetin omezujícímu i základní aktivity (16). I když se v mnoha případech s pokračující terapií třes zlepšuje, je v závislosti od celkové situace někdy nutné vysazení přípravku. Mechanismem indukce třesu je pravděpodobně akcentace fyziologického třesu.

Lithium je předepisováno u poruch nálady, jako je např. bipolární porucha. Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu a riziku toxicity je nutné pečlivé sledování jeho sérových koncentrací. Nejčastějším typem třesu způsobeným lithiem je akcentovaný fyziologický třes intenzity omezující u až třetiny pacientů běžné aktivity, což může vést k non-compliance (17). I když se třes může objevovat u různých sérových koncentrací, nejčastější je u vysokých hladin. Významným faktorem v tomto terénu je polyfarmacie a kombinace s určitými léčivy akcentujícími toxicitu lithia jako např. tricyklická antidepresiva, SSRI nebo valproát (2). Podobně jako u tricyklických antidepresiv však má třes u lithia tendenci s postupem času na stabilních dávkách ustupovat.

## Antikonvulziva

Nejčastějším nežádoucím účinkem antikonvulziv je právě tremor, s uváděnou prevalencí až na úrovni 45 % (18). Valproát

je antiepileptikem nejčastěji vyvolávajícím třes postihující různé části těla. Vyšší dávky valproátu a delší doba léčby zvyšují obecně riziko rozvoje třesu (19), i když neexistuje zjevná shoda na míře asociace mezi sérovými koncentracemi valproátu a třesem. Klinicky může třes vyvolaný valproátem připomínat esenciální třes, i když bývá popisována vyšší frekvence třesu hlavy, hlasu, jazyka a postižení dolních končetin (20). Valproát však může vést také k polékovému parkinsonskému syndromu s dominantně klidovým třesem, i když s významně nižší prevalencí.

Tremor mohou způsobovat i jiná antikonvulziva: byl popsán intenzivní třes u lamotriginu v důsledku afekce cerebelárních funkcí a dokonce potenciálně cerebelární atrofie (21), posturální třes u topiramátu v monoterapii nebo v kombinaci se SSRI (22) nebo u pregabalínu, kde může být kombinován s cerebelárním syndromem (23). Na druhou stranu je však nutné připomenout, že některá antiepileptika se používají přímo k terapii tremoru, např. primidon, karbamazepin, gabapentin, topiramát a klonazepam (24).

## Beta-sympatomimetika

Beta-sympatomimetika jako např. salbutamol, formoterol a salmeterol jsou běžně předepisována u astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. Tremor je relativně častým nežádoucím účinkem těchto přípravků, vyskytuje se u 7–20 % pacientů používajících inhalační salbutamol (25), se závažností úměrnou dávce přípravku. S postupem času může tento nežádoucí účinek ustupovat. U salmeterolu je četnost třesu významně nižší, na úrovni 1–7 % pacientů (26). Mechanismus tohoto nežádoucího účinku je pravděpodobně periferní –  $\beta$ -adrenergní receptory se nachází ve svalových vřeténkách a jejich stimulace zvyrazňuje fyziologický třes (27).

## Antagonisté a depletory dopaminu

Antagonisty dopaminu lze použít k léčbě např. tiků, psychózy a nekompenzované deprese. Třes spojený s těmito přípravky je obecně součástí polékového parkinsonismu, který se může rozvinout u až 15–60 % pacientů léčených typickými neuroleptiky (chlorpromazin, haloperidol) (28). Rizikové faktory

rozvoje polékového parkinsonismu zahrnují vyšší věk a rodinnou anamnézu. Je častější u žen. Tremor se obvykle objevuje na horních končetinách a vykazuje významnou asymetrii. Novější atypická neuroleptika (např. olanzapin, quetiapin a ziprasidon) mají obecně nižší riziko rozvoje polékového parkinsonismu. Reverzibilita polékového parkinsonismu však není uniformní a závisí od mnoha faktorů. Ústup tohoto nežádoucího účinku po vysazení neuroleptika nebo přechodu na méně rizikový přípravek může trvat až 15 měsíců (5).

Zvláštní skupinou polékového třesu je tardivní tremor, který se objevuje po mnoha letech terapie neuroleptiky (29). Mívá obecně vyšší amplitudu než běžný parkinsonský třes, často interferuje s každodenními aktivitami a lze jej řešit neuroleptiky nebo depletory dopaminu, i když literatura není v tomto ohledu jednoznačná (30).

Depletory dopaminu, např. tetrabenazin, se používají v léčbě Huntingtonovy nemoci a tardivních dyskinezií. Mohou vyvolat významný polékový parkinsonismus s klidovým tremorem. Vysazení přípravku však vede k rychlému ústupu tohoto nežádoucího účinku (31).

## Gastrointestinální léčiva

Metoklopramid je antagonist dopaminových receptorů, který se v minulosti relativně často používal v terapii gastroezofageálního refluxu. Toto léčivo však může vyvolat polékový parkinsonismus nebo třes podobný esenciálnímu tremoru, dokonce s doloženou pozitivní reakcí na etanol (32). Kromě toho může metoklopramid vyvolat akutní extrapyramidovou symptomatologii, obecně dystonického charakteru až do úrovně status dystonicus. Mechanismus tohoto účinku může být založen na inhibici dopaminových receptorů, ale také cholinomimetickém působení přípravku (32).

Misoprostol, analog prostaglandinu E1 používaný k profylaxi žaludečních vředů, může v rámci akutních toxických účinků vyvolávat třes (33). Také dříve používaný cimetidin (antagonista H<sub>2</sub> receptoru) může způsobovat exacerbaci akčního a posturálního třesu. Mechanismus tohoto nežádoucího účinku může vycházet z interference s histaminergní supresí fyziologického třesu (34).

## Hormony

Třes se může objevit v důsledku předávkování levothyroxinem (35). Frekvence třesu podobného thyreotoxikóze obecně odpovídá fyziologickému třesu, ale s akcentovanou amplitudou. Thyrotoxický třes reaguje na terapii thyreotoxikózy karbimazolem nebo lze použít  $\beta$ -sympatolytika (36).

Z dalších přípravků lze zmínit medroxyprogesteron používaný v léčbě pokročilého karcinomu prsu (37) a adrenalin v prevenci anafylaktického šoku (38).

## Imunosupresiva

Inhibitory kalcineurinu jako např. cyklosporin a takrolimus se používají v transplantologii a v léčbě autoimunitních onemocnění. Cyklosporin může vyvolávat třes až u 40 % pacientů, i když obecně mírné intenzity (39). Na druhou stranu tremor u takrolimu popsán u pacientů po transplantaci jater byl závažný a interferoval s každodenními aktivitami. Snížení dávky však vedlo ke zlepšení tohoto nežádoucího účinku (40). Interferony používané v různých indikacích mohou také způsobovat samotný třes nebo dokonce třes v kombinaci s parkinsonismem u starších osob. Jeho příčinou je pravděpodobně inhibice dopaminergního systému touto látkou (41).

V neposlední řadě byl třes popsán u léčiv, jako jsou nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab a atezolizumab – inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce (42) používaných v terapii různých druhů malignit. Byly popsány případy autoimunitní encefalitidy, včetně limbické. Autoři se však neshodují, jestli je třes vyvolaný přímo vlastním přípravkem, nebo sekundární v důsledku zmiňované encefalitidy (43, 44).

## Antibiotika, antivirotika a antimykotika

Třes byl popsán u kotrimoxazolu v terapii infekce *Pneumocystis carinii* u pacientů s AIDS (45), vidarabinu v terapii herpes zoster (46) a u acikloviru ve stejné indikaci. Tremor u acikloviru je závislý na dávce a obecně vymizí několik dní po vysazení přípravku (47). Dále lze zmínit vzácné případy třesu po antimykotikách, jako je amfotericin B (48) a flukonazol (49).

## Protinádorová chemoterapeutika

Tremorogenních je také několik protinádorových chemoterapeutik – thalidomid s mírným reverzibilním třesem (50), cytarabin s třesem v terénu cerebelárního syndromu v důsledku toxicity přípravku pro Purkyňovy buňky (51), cisplatina a tamoxifen (1).

## LITERATURA

1. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol.* 2005;4(12):866-876.
2. Factor SA. Lithium-induced movement disorders. In: *Drug-induced movement disorders.* CRC Press; 2004. s. 226-249.
3. Sethi KD, Patel B, Meador KJ. Metoclopramide-induced parkinsonism. *South Med J.* 1989;82(12):1581-1582.
4. Sethi KD, Zamrini EY. Asymmetry in clinical features of drug-induced parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1990;2(1):64-66.
5. Baizabal-Carvallo JF, Morgan JC. Drug-induced tremor, clinical features, diagnostic approach and management. *J Neurol Sci.* 2022;435:120192.
6. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-TacR (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant.* 2015;29(9):796-805.
7. Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into pathophysiology from medication-induced tremor. *Tremor Hyperkinetic Mov.* 2017;7.
8. Bongard V, Marc D, Philippe V, Jean-Louis M, Maryse LM. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther.* 2006;13(4):315-319.
9. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1998;18(6P2):1385-1455.
10. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J.* 1983;106(4):916-923.
11. Brien JF, Jimmo S, Brennan FJ, Ford SE, Armstrong PW. Distribution of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, in human tissues. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65(3):360-364.
12. Werner EG, Olanow CW. Parkinsonism and amiodarone therapy. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1989;25(6):630-632.
13. Diaz-Martinez A, Benassinni O, Ontiveros A, Gonzalez S, Salin R, Basquedano G, et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. *Clin Ther.* 1998;20(3):467-476.
14. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(6):538-546.
15. Garel N, Greenway KT, Tabbane K, Joobar R. Serotonin syndrome: SSRIs are not the only culprit. *J Psychiatry Neurosci.* 2021;46(3):E369-70.
16. Watanabe S, Yokoyama S, Kubo S, Iwai H, Kuyama C. A double-blind controlled study of clinical efficacy of maprotiline and amitriptyline in depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1978;32(1):1-31.
17. Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand.*

## Závěr

Polékové třesy nejsou vzácností v klinické praxi i vzhledem k relativně četnému použití přípravků, které mohou třes vyvolávat. Značná část polékových třesů má charakter akcentovaného fyziologického třesu, ale lékaři by neměli zapomínat na možnost exacerbace nebo akcentace preexistujícího esenciálního třesu nebo rozvíjející se Parkinsonovy nemoci,

kdy nasazením suspektního přípravku došlo pouze k demaskování do té doby skrytého onemocnění. Diferenciální diagnostika tudíž musí pomýšlet i na tyto případy. Hypotézy o velice různorodých potenciálních mechanismech rozvoje tohoto nežádoucího účinku však v neposlední řadě poskytují zajímavý přehled mechanismů a struktur, které mohou fungovat jako generátory třesu.

- 2014;129(1):17-23.
18. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(2):147-151.
19. Zhang CQ, He BM, Hu ML, Sun HB. Risk of valproic acid-related tremor: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020;11:576579.
20. Paparella G, Angelini L, De Biase A, Cannavacciuolo A, Collella D, Di Bonaventura C, et al. Clinical and kinematic features of valproate-induced tremor and differences with essential tremor. *The Cerebellum.* 2021;20(3):374-383.
21. Kovács A, Farkas Z, Kelemen A, Juhos V, Szűcs A, Kamondi A. Lamotrigine induces tremor among epilepsy patients probably via cerebellar pathways. *Tohoku J Exp Med.* 2019;248(4):273-284.
22. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ. Reversible tremor, myoclonus, and fasciculations associated with topiramate use for migraine. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(3):157-159.
23. Rissardo JP, Caprara ALF. Pregabalin-associated movement disorders: A literature review. *Brain Circ.* 2020;6(2):96.
24. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *bmj.* 2019;366.
25. Mazer B, Figueroa-Rosario W, Bender B. The effect of albuterol aerosol on fine-motor performance in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(2):243-248.
26. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(2):247-250.
27. Baker MR, Baker SN. Beta-adrenergic modulation of tremor and corticomuscular coherence in humans. *PLoS One.* 2012;7(11):e49088.
28. Sethi KD. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. In: *Seminars in neurology.* Copyright\copyright 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 2001. s. 059-68.
29. Stacy M, Jankovic J. Tardive tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1992;7(1):53-57.
30. Kertesz DP, Swartz MV, Tadger S, Ploski I, Barak Y. Tetraabenazine for tardive tremor in elderly adults: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(1):23-25.
31. Calne DB, Webster RA. Tremor induced by tetraabenazine. *Br J Pharmacol.* 1969;37(2):468.
32. Acharya SR, Kumar TN, Vassadhara C. Metoclopramide-a cholinomimetic tremorogen? In: *Metoclopramide-a cholinomimetic tremorogen?* 1982.
33. Graber DJ, Meier KH. Acute misoprostol toxicity. *Ann Emerg Med.* 1991;20(5):549-551.
34. Bateman DN, Bevan P, Longley BP, Mastaglia F, Wandless I. Cimetidine induced postural and action tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44(1):94.
35. Mandel SH, Magnusson AR, Burton BT, Swanson JR, LaFran-

- chi SH. Massive levothyroxine ingestion: conservative management. *Clin Pediatr (Phila).* 1989;28(8):374-376.
36. Abila B, Lazarus JH, Kingswood JC, Marshall RW, Wilson JF, Richens A. Tremor: an alternative approach for investigating adrenergic mechanisms in thyrotoxicosis? *Clin Sci Lond Engl.* 1979. 1985;69(4):459-463.
37. Falkson G, Falkson HC. A phase II study of high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1983;11(1):16-18.
38. Simons FER, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):171-175.
39. Gijtenbeek JM, Van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol.* 1999;246(5):339-346.
40. Wijidicks EF, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RA. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1994;35(4):498-501.
41. Sarasombath P, Sumida KN, Kaku DA. Parkinsonism associated with interferon alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Hawaii Med J.* 2002;61(3).
42. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Marchal C, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):772-778.
43. Xing F, Marsili L, Truong DD. Parkinsonism in viral, paraneoplastic, and autoimmune diseases. *J Neurol Sci.* 2022;433:120014.
44. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2019;6(6).
45. Borucki MJ, Matzke DS, Pollard RB. Tremor induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1988;109(1):77-78.
46. Burdge DR, Chow AW, Sacks SL. Neurotoxic effects during vidarabine therapy for herpes zoster. *Can Med Assoc J.* 1985;132(4):392.
47. Rashedi S, Brieu L, Mooney M, Giancarlo T, Khatib R, Wilson FM. Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis. *J Intern Med.* 1993;234(5):507-511.
48. Ellis WG, Sobel RA, Nielsen SL. Leukoencephalopathy in patients treated with amphotericin B methyl ester. *J Infect Dis.* 1982;146(2):125-137.
49. Quabeck K, Müller KD, Beelen DW, Dermoumi H, Köbel M, Kraft J, et al. Prophylaxis and treatment of fungal infections with fluconazole in bone marrow transplant patients. *Mycoses.* 1990;33(15):19-26.
50. Chiruka S, Chapman CS. Severe tremors associated with use of thalidomide. *Am J Hematol.* 2005;78(1):81-82.
51. Dworkin LA, Goldman RD, Zivin LS, Fuchs PC. Cerebellar toxicity following high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol.* 1985;3(5):613-616.