

Domperidon en het risico op acute hartdood

Sonja E. van Roeden, Gardien Belle-van Meerkerk, S.A.C. (Bas) van Tuyl, Marcel A. van de Ree en Alex F. Muller

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6950

Domperidon is een anti-emetikum met een relatief gunstig bijwerkingenprofiel, dat in Nederland zonder recept bij de apotheek verkrijgbaar is.

Recent is de discussie over de veiligheid van domperidon opgelaaid, omdat dit middel het risico op acute hartdood zou verhogen. Door systematisch literatuuronderzoek hebben wij onderzocht of deze zorgen over het middel gegrond zijn.

In 3 van de 4 patiënt-controlestudies werden statistisch significant verhoogde oddsratio's gevonden voor acute hartdood bij gebruik van domperidon. In 1 artikel werd een dosis-responsrelatie beschreven. De resultaten zijn mogelijk beïnvloed door verschillende confounders.

Wij concluderen dat er een verband bestaat tussen gebruik van domperidon en acute hartdood bij doseringen van meer dan 30 mg/dag. Wij pleiten ervoor om een juiste indicatie voor het gebruik te stellen, het middel uitsluitend op recept te verstrekken en een doseeradvies te geven.

Bij gebruik tot 30 mg/dag kan domperidon veilig voorgeschreven worden.

Domperidon is een prokineticum met een anti-emetogeen effect. Het is een dopamine-antagonist en bevordert de maagontlediging door toename van druk van de gastro-oesofageale sfincter, stimulatie van maag- en duodenumperistaltiek en door relaxatie van de pylorus. Het is een geneesmiddel met een relatief gunstig bijwerkingen profiel. In tegenstelling tot andere prokinetica, zoals metoclopramide, heeft domperidon minder neurologische bijwerkingen omdat het voornamelijk perifeer aangrijpt en het de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert.^{1,2}

Het werkingsmechanisme van domperidon is vergelijkbaar met dat van cisapride, een serotoninereceptor-agonist met prokinetische eigenschappen. Cisapride is inmiddels van de markt gehaald in verband met het risico op QT-tijdverlenging en torsade de pointes.³ Domperidon wordt veelvuldig gebruikt; het is in het jaar 2012 zo'n 600.000 maal verstrekt en door zo'n 300.000 mensen gebruikt.⁴ Domperidon is sinds 1979 verkrijgbaar in Nederland. Aanvankelijk was het middel zonder recept verkrijgbaar bij drogisterijen en apotheken. In 2008 besloot het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen om het geneesmiddel alleen nog te verstrekken vanuit de apotheek, nadat in een Nederlandse studie een verband was gesuggereerd tussen het middel en acute hartdood.⁵ Een deel van de zorgen over het middel, die berustten op potentiële QT-tijdverlenging, werd ondervangen door de apotheker

Diakonessenhuis, Utrecht.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. S.E. van Roeden, anios interne geneeskunde; drs. G. Belle-van Meerkerk, anios interne geneeskunde; dr. M.A. van de Ree en dr. A.F. Muller, internisten.

Afd. Maag-darm-leverziekten:

dr. S.A.C. van Tuyl, maag-darm-leverarts.

Contactpersoon: dr. A.F. Muller (amuller@diakhuis.nl).

met een uitgebreide vragenlijst te laten controleren op comorbiditeit en interacties met andere medicamenten. Recent is domperidon opnieuw negatief onder de aandacht gebracht vanwege het risico op geleidingsstoornissen van het hart, wat heeft geleid tot een discussie over de veiligheid en vrije verkrijgbaarheid van het middel.

RISICO OP ACUTE HARTDOOD?

Recent verschenen in verschillende media persberichten over de mogelijk nadelige gevolgen van domperidon. Het middel zou potentieel gevaarlijk zijn en zelfs tot sterfgevallen hebben geleid.⁶⁻⁸ De aanleiding voor deze persberichten was een herbeoordeling van de veiligheid van het medicijn door de European Medicines Agency op verzoek van de Belgische overheid.⁹

Vlak na het verzoek van de Belgische overheid volgde een publicatie in het *Journal of Cardiovascular Pharmacology*.¹⁰ Hierin werd een in-vitrostudie naar de effecten van domperidon op konijnenharten beschreven, waaruit geconcludeerd werd dat domperidon in de aanbevolen gangbare dosering geen therapeutische waarde heeft, maar wel potentieel gevaarlijke bijwerkingen zoals QT-tijdverlenging, met acute hartdood als mogelijk gevolg. Het mechanisme van acute hartdood door domperidon ligt onder andere in de verstoring van de repolarisatiefase door blokkade van *HERG*-gecodeerde kaliumkanalen ('HERG' staat voor 'human ether-a-gogo related gene'); dit mechanisme ligt ten grondslag aan vrijwel alle QT-tijdverlenging die door medicatie wordt veroorzaakt.^{11,12} Dit effect kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van andere QT-verlengende medicatie (bron: <http://tinyurl.com/QR-verlenging>) of middelen die cytochroom CYP3A4 remmen (bron: FDA, <http://tinyurl.com/CYP3A4-remmers>); deze laatste groep middelen maakt dat domperidon minder goed geklaard wordt.

De auteur van het artikel in het *Journal of Cardiovascular Pharmacology* uit zijn zorgen over de vrije verkrijgbaarheid van het middel. In april 2013 werden zelfs Kamervragen gesteld over het geneesmiddel aan minister Schippers van Volksgezondheid.⁴ Wij geven in dit artikel een overzicht op basis van de literatuur om duidelijk te maken of de zorgen over de veiligheid van domperidon terecht zijn. Het doel van ons literatuuronderzoek was om een advies over het gebruik van domperidon in de dagelijkse praktijk te formuleren.

OVERZICHT VAN DE LITERAATUUR

ZOEKSTRATEGIE EN SELECTIE VAN ARTIKELEN

Met een systematisch literatuuronderzoek in Pubmed en Embase werd alle relevante literatuur verzameld over acute hartdood in combinatie met domperidon. Op 28 juli 2013 werd met de volgende zoektermen gezocht in

titels en abstracts: ([domperidone] OR [domperidon] OR [motilium] OR [motillium] OR [nomit] OR [motinorm] OR [dopamine antagonist] OR [dopamine-antagonist]) AND ([sudden cardiac death] OR [acute cardiac death] OR [QTc-prolonging] OR [QTc-prolongation] OR [QTc prolonging] OR [QTc prolongation] OR [cardiac repolarization] OR [ventricular fibrillation] OR [ventricular arrhythmia] OR [ventricular arrhythmias] OR [VF] OR [VA]). Dit leverde 38 unieke artikelen op. Bij het controleren van de referenties werden 4 additionele artikelen gevonden. Artikelen werden geëxcludeerd als het een overzichtsartikel, een opiniestuk, een in-vitro- of dierstudie betrof of als het artikel niet relevant was voor de zoekvraag. Uiteindelijk bleven 8 relevante artikelen over.

JAREN 80: DOMPERIDON INTRAVENEUS

In de jaren 80 verschenen 4 publicaties die de relatie tussen intraveneuze toediening van domperidon en het risico op acute hartdood en aritmieën beschreven. In 2 van deze artikelen werden in totaal 5 patiënten beschreven die gereanimeerd werden terwijl zij chemotherapie ondergingen en daarbij intraveneus domperidon kregen.^{13,14} Bij 3 van de 5 patiënten was er sprake van ventrikelfibrilleren, van de andere 2 is onbekend of er sprake was van aritmie. Bij alle patiënten was er sprake van overdosering van domperidon (>100 mg/dag) of hypokaliëmie (2,0-2,9 mmol/l; referentiewaarden: 3,5-4,5).

In een 3e artikel werden 18 patiënten beschreven die chemotherapie ondergingen.¹⁵ 4 van hen kregen intraveneus domperidon in hoge doseringen (> 10 mg/kg/dag). Daarop ontwikkelden 2 van hen ventriculaire aritmie, maar zij hoefden niet gereanimeerd te worden; beide patiënten hadden een lichte hypokaliëmie (2,9-3,3 mmol/l). Bij de 14 patiënten die vergelijkbare chemotherapie ondergingen maar geen domperidon hadden gekregen, deden zich geen problemen voor.

Tot slot werden in een 4e artikel 46 patiënten beschreven die allen chemotherapie ondergingen en behandeld werden met hoge doseringen intraveneus domperidon (> 100 mg/dag). Van deze patiënten overleden er 2; de doodsoorzaak is onbekend. De auteurs suggereren dat er een relatie zou kunnen zijn met domperidon.¹⁶ Bij alle patiënten in deze 4 artikelen werd domperidon intraveneus toegediend. Sinds 1985 is domperidon echter niet meer verkrijgbaar in intraveneuze of intramusculaire toedieningsvorm, vanwege het vermoeden dat deze toedieningsvorm van het middel verband houdt met acute hartdood.¹⁷

In de jaren 80 van de 20e eeuw zijn geen publicaties verschenen over het oraal gebruik van domperidon.

HET NIEUWE MILLENNIUM: DOMPERIDON ORAAL

In de periode 2005-2010 zijn 4 studies gepubliceerd die een relatie tussen gebruik van domperidon en acute hart-

TABEL Overzicht van studies naar het verband tussen domperidongebruik en acute hartdood

eerste auteur (jaar)	studieopzet	studie- populatie*	definitie patiënt	patiënt/ controle; n	domperidongebruik; n dosering		oddsratio† (95%-BI)	
					patiënten	controles		
Straus‡ (2005) ⁵	retrospectief patiënt-controle-onderzoek eerste lijn	500.000	acute hartdood	775/6297	9	15	niet gespecificeerd	3,8 (1,5-9,7)
de Bruijn (2007) ¹⁹	retrospectief patiënt-controle-onderzoek derde lijn	niet bekend	reanimatie ondergaan	140/560	7	15	niet gespecificeerd	4,7 (1,4-16,0)
Johannes§ (2010) ²⁰	retrospectief patiënt-controle-onderzoek eerste lijn	1 miljoen	acute hartdood of ventriculaire aritmie	1608/6428	169	481	niet gespecificeerd	1,6 (1,3-2,0)
van Noord‡ (2010) ¹⁸	retrospectief patiënt-controle-onderzoek eerste lijn	1 miljoen	acute hartdood of ventriculaire aritmie	1366/14114	10	30	≤ 30 mg/dag > 30 mg/dag	1,0 (0,2-4,2) 11,4 (2,0-64,9)

* De omvang van de studiepopulatie is bij benadering weergegeven; bij patiënt-controlestudies is de studiepopulatie dynamisch omdat patiënten in de looptijd van het cohort de praktijk kunnen verlaten of binnenkomen.

† Oddsratio voor domperidongebruik onder patiënten versus controlepersonen, gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd, diabetes, hart- en vaatziekten; Straus et al. corrigeerden aanvullend voor roken, alcoholabusus en gebruik van hartglycosiden; De Bruijn et al. corrigeerden aanvullend voor longziekten, aantal geneesmiddelen en serumconcentraties kalium, calcium, magnesium, creatinine en bilirubine; Johannes et al. corrigeerden aanvullend voor longlijden, leverfalen en geneesmiddelen (expliciet voor QT-tijdverlengende middelen en CYP3A4-inhibitoren); Van Noord et al. corrigeerden aanvullend voor geneesmiddelengebruik (expliciet voor QT-verlengende middelen en CYP3A4 inhibitoren) en recent huisartsenbezoek.

‡ Data afkomstig uit de 'Integrated primary care information'(IPCI)-database, waarbij Straus et al. een cohort selecteerden uit 1995-2003 en Van Noord et al. een cohort uit 1996-2007. In beide studies werden patiënten gematcht met controles uit dezelfde huisartsenpraktijk.

§ Johannes et al. matchten patiënten en controles aanvullend voor diabetes.

dood beschrijven. Alle 4 zijn methodologisch goed opgezette patiënt-controlestudies, uitgevoerd bij verschillende populaties. Van 2 Nederlandse studies waren de data afkomstig uit de 'Integrated primary care information'(IPCI)-database, waarin medische gegevens van 600 huisartsenpraktijken voor wetenschappelijke doeleinden opgenomen worden en inmiddels 1,5 miljoen patiënten geregistreerd staan.^{5,18} De patiënten van de 3e studie waren geselecteerd in een Nederlands academisch ziekenhuis.¹⁹ Voor de 4e studie waren de data betrokken uit een regionale database waarin alle gegevens van huisartsenpraktijken en ziekenhuizen in een Canadese provincie geregistreerd worden.²⁰

De controlepersonen in deze studies waren gematcht naar leeftijd en geslacht. In 1 Nederlandse studie waren de oddsratio's voor acute hartdood bij domperidongebruik onderzocht bij 2 doseringen van domperidon: tot en met 30 mg/dag en meer dan 30 mg/dag.¹⁸ In 2 studies was het gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren en QT-verlengende middelen geregistreerd.^{18,20} In beide studies gebruikten statistisch significant meer patiënten met een

acute hartdood of ventriculaire aritmie gelijktijdig meerdere QT-verlengers of CYP3A4-inhibitoren dan de controlegroep; hun oddsratio werd hiervoor gecorrigeerd. In een andere studie waren er weliswaar significant meer gereanimeerde patiënten dan controlepersonen die gelijktijdig QT-verlengers of CYP3A4-inhibitoren hadden gebruikt, maar hun oddsratio's waren hier niet voor gecorrigeerd.¹⁹ In 1 studie werd gelijktijdig gebruik van QT-verlengende middelen of CYP3A4-inhibitoren niet beschreven.⁵ De resultaten van de studies zijn weergegeven in de tabel.

BESCHOUWING

In 3 van de 4 patiënt-controlestudies werd een statistisch significant verhoogde oddsratio gevonden, variërend van 1,6-4,7 (95%-BI: 1,3-16,0). Al met al kan geconcludeerd worden dat er een verband bestaat tussen het gebruik van domperidon en acute hartdood.

Alle patiënt-controlestudies waren methodologisch goed opgezet.²¹ Omdat de primair te onderzoeken uitkomst relatief zeldzaam is, heeft de methode van een patiënt-

LEERPUNTEN

- Domperidon is een anti-emeticum met een relatief gunstig bijwerkingenprofiel, in tegenstelling tot andere anti-emetica.
- In patiënt-controlestudies is een verband gevonden tussen gebruik van domperidon en het risico op acute hartdood.
- Het risico op acute hartdood neemt sterk toe bij doseringen van meer dan 30 mg domperidon per dag.
- Domperidon is veilig in een dosering tot 30 mg/dag.
- Domperidon zou uitsluitend op recept verkrijgbaar moeten zijn en zou verstrekt moeten worden met een doseeradvies.

controlestudie de voorkeur om een verband tussen acute hartdood en domperidongebruik te onderzoeken. De oddsratio kan in dit geval geïnterpreteerd worden als een nauwkeurige benadering van het relatieve risico.²¹

In 1 studie werd gekeken naar een dosis-responsrelatie.¹⁸ Daarbij was de oddsratio bij gebruik van ≤ 30 mg domperidon per dag niet significant verhoogd, maar bij doseringen van meer dan 30 mg/dag wel. In een andere studie overschreden statistisch significant meer patiënten dan controlepersonen de maximale dagelijkse dosering die wordt aanbevolen door de WHO (30 mg/dag).⁵ Deze laatste bevinding ondersteunt de conclusie dat er een dosis-responsrelatie bestaat.

In 2 studies werd gecorrigeerd voor gelijktijdig gebruik van QT-tijdverlengende of CYP3A4-inhiberende middelen,^{18,20} in de andere 2 niet.^{5,19} Het is opvallend dat juiste die laatste 2 studies hogere oddsratio's melden. Het is goed mogelijk dat deze data beïnvloed zijn door gelijktijdig gebruik van andere QT-verlengende of CYP3A4-inhiberende middelen.

Patiënten met een medicamenteus geïnduceerde of congenitaal verlengde QT-tijd kunnen geïdentificeerd worden door een ecg te maken voor en na het begin van de behandeling met een hoge dosis domperidon (>30 mg/dag) of bij het starten van domperidon gelijktijdig met andere QT-verlengende of CYP3A4-inhiberende medicatie. Dit zou de veiligheid in theorie kunnen verhogen, maar het is niet aangetoond dat dit het risico op acute hartdood in de praktijk daadwerkelijk verlaagt.

VERTEKENING

Er waren een aantal factoren in deze studies die kunnen leiden tot vertekening van de resultaten ('bias'). Ten eerste is mogelijk sprake van een protopathische bias. Deze vorm van bias kan optreden doordat patiënten die prodromale verschijnselen hebben van ritmestoornissen of cardiale ischemie, zoals pijn in de maagstreek, hun huis-

arts consulteren en domperidon voorgeschreven krijgen. Om die reden werd de oddsratio in een van de studies gecorrigeerd voor recent huisartsenbezoek voorafgaand aan het overlijden, waarna de oddsratio niet meer significant verhoogd was.¹⁸

Ook kan er sprake zijn van 'confounding by indication'. In de besproken studies werd domperidongebruik alleen geregistreerd als een arts het middel had voorgeschreven. Het is aannemelijk dat patiënten met ernstigere misselijkheid of braken, mogelijk leidend tot elektrolytstoornissen, vaker hun arts consulteerden en dan vaker domperidon kregen voorgeschreven.

Ten derde werd het aantal patiënten dat domperidon gebruikt waarschijnlijk onderschat, omdat domperidon in Nederland zonder recept verkrijgbaar is. Een goede schatting van het aantal patiënten en controlepersonen die het middel daadwerkelijk gebruikt hebben, konden wij niet maken.

Tot slot is er mogelijk sprake van 'confounding by contra-indication'. Vóór 2000 werd regelmatig cisapride voorgeschreven in plaats van domperidon. Ter vergelijking met domperidon: in een grote patiënt-controlestudie naar het risico op acute hartdood bij cisapridegebruik werd een oddsratio gevonden van 7,9 voor patiënten die cisapride voor het eerst gebruikten (95%-BI: 2,0-31,6).²² De data van vóór 2000 zijn mogelijk beïnvloed doordat aan patiënten met een hoger risico op aritmie of geleidingsstoornissen vaker domperidon voorgeschreven werd vanwege de bekende effecten van cisapride.

CONCLUSIE

Op basis van de huidige literatuur kan geconcludeerd worden dat er een verband bestaat tussen acute hartdood en domperidongebruik. Dit risico is echter alleen aangetoond bij doseringen van meer dan 30 mg/dag; er is sprake van een dosis-responsrelatie. Wij pleiten ervoor om domperidon uitsluitend op recept via de apotheek te laten verstrekken, om een zorgvuldige indicatiestelling en controle op potentiële interacties te garanderen.

Voor de klinische praktijk zijn er op dit moment geen argumenten voor beperkingen in het gebruik van domperidon bij doseringen tot 30 mg/dag. Bij doseringen > 30 mg/dag of bij gelijktijdig gebruik van andere QT-tijdverlengende of CYP3A4-inhiberende medicatie is het aan te raden om vooraf een ecg te maken om patiënten met een lange-QT-tijdsyndroom te identificeren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 26 september 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6770

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Geneesmiddelentekst domperidon. In: Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.nl (zoek op 'domperidon'), geraadpleegd op 28 juli 2013.
- 2 De Ronde MWJ, Kingma HJ, Munts AG. Ernstig parkinsonisme door metoclopramide. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157:A6037.
- 3 Geneesmiddelentekst cisapride. Den Haag: KNMP; 2012. www.farmanco.knmp.nl/tekortgeneesmiddelen/maagdarmkanaal/cisapride, geraadpleegd op 28 juli 2013.
- 4 Beantwoording Kamervragen bericht dat domperidon de kans op hartfalen verhoogt en in verband wordt gebracht met fatale bijwerkingen. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 9 april 2013.
- 5 Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26:2007-12.
- 6 Van Gaalen E, Nieuwenhuis M. Antibraakmiddel eist 100 tot 150 levens. *Algemeen Dagblad*, 30 maart 2013.
- 7 Eigenraam A. Europees onderzoek naar antibraakmiddel domperidon. NRC, 13 maart 2013.
- 8 Herbeoordeling antibraakmiddel domperidon. *De Telegraaf*, 29 maart 2013.
- 9 European Medicines Agency. Review of domperidone started. Londen: EMA; 2013.
- 10 Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;61:218-25.
- 11 Stork D, Timin EN, Berjukow S, et al. State dependent dissociation of HERG channel inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2007;151:1368-76.
- 12 Van Noord C, Sturkenboom MC, Straus SM, Witteman JC, Stricker BH. Non-cardiovascular drugs that inhibit hERG-encoded potassium channels and risk of sudden cardiac death. *Heart.* 2011;97:215-20.
- 13 Joss RA, Goldhirsch A, Brunner KW, Galeazzi RL. Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone. *Lancet.* 1982;1(8279):1019.
- 14 Roussak JB, Carey P. Cardiac arrest after intravenous domperidone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:1579.
- 15 Osborne RJ, Slevin ML, Hunter RW, Hamer J. Cardiotoxicity of intravenous domperidone. *Lancet.* 1985;2(8451):385.
- 16 Giaccone G, Bertetto O, Calciati A. Two sudden deaths during prophylactic antiemetic treatment with high doses of domperidone and methylprednisolone. *Lancet.* 1984;2(8415):1336-7.
- 17 Huizing G, van Remmerden C. Domperidon, een panacee? *Geneesmiddelenbulletin.* 1986;20:43-6.
- 18 Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MCJM. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death. *Drug Saf.* 2010;33:1003-14.
- 19 De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AAM, Leufkens HGM, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:216-23.
- 20 Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:881-8.
- 21 Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology: principles, methods and applications for clinical research.* 1e dr. Hfdst 9. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2009:226-69.
- 22 Hennessy S, Leonard CE, Newcomb C, Kimmel SE, Bilker WB. Cisapride and ventricular arrhythmia. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:375-85.