

Domperidon

A03FA03, juli 2024

Indicatie

Domperidon is geregistreerd voor:

- Misselijkheid en braken. (1,2)
- Orthostatische hypotensie bij de ziekte van Parkinson (Parkinsonmedicatie). Dit betreft een *off-label indicatie*. (3)
- Misselijkheid en braken in de palliatieve fase. Dit betreft een *off-label indicatie*. (3)

Start criterium (START-NL 2020)

Niet opgenomen. (4)

Standpunt Ephor en samenvatting

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

Domperidon wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van orthostatische hypotensie bij de ziekte van Parkinson/Parkinsonmedicatie op basis van consensus en praktijkervaring bij aangetoonde effectiviteit in studies met lage bewijskracht. Domperidon is hiervoor niet geregistreerd.

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

Gebruiksgemak:

Domperidon is beschikbaar als tablet van 10 mg en als suspensie van 1 mg/ml. (2). Tabletten kunnen fijngemalen of opgelost/gesuspenderd worden. (7) Er moet minimaal 6 uur tussen de toediening van 2 doses zitten. (8)

Misselijkheid en braken:

Inname 15-30 min voor de maaltijd of voor het slapen gaan. Maximaal aanbevolen behandelduur is 7 dagen, max. 30 mg/dag, vanwege het risico op o.a. hartritmestoornissen. (1-3)

Orthostatische hypotensie bij Parkinsonmedicatie:

Inname gelijktijdig of net voor inname levodopa. (2,6) Langdurige behandeling is voor deze indicatie gangbaar.

Stoppen van de medicatie:

De behandeling met domperidon moet worden gestopt als er klachten of symptomen optreden die in verband kunnen worden gebracht met hartaritmie. Bij stoppen is er geen risico op onttrekking, er kan direct worden gestopt. (1)

Ervaring: er zijn geen ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs).

Effectiviteit:

Misselijkheid en braken

Toediening van domperidon zorgde in een cohortstudie met patiënten met de ziekte van Parkinson (n=11) voor een significante verbetering in symptomen van misselijkheid, braken, anorexia, opgeblazen gevoel in de buik, brandend maagzuur en regurgitatie vergeleken met de aanvangssituatie ($p < 0,05$). Misselijkheid en braken verdween bij alle patiënten die domperidon gebruikten en dit kwam tijdens het onderzoek niet meer terug. (12)

Toediening van domperidon resulteerde in een cohortstudie bij patiënten met gevorderde oncologische aandoeningen (N=580) in een significante afname van misselijkheid tijdens de follow-up in vergelijking met de aanvangssituatie ($p < 0,05$). (13)

Orthostatische hypotensie (OH)

Toediening van domperidon en fludrocortison zorgde in een actief gecontroleerde studie (n=17) met idiopathisch parkinsonisme voor een statistisch significante verbetering van OH gemeten aan de hand van twee specifieke uitkomstmaten: COMPASS-OD (de orthostatic domain of the Composite Autonomic Symptom Scale) en CGI (de clinical global impression of change) ($p < 0,05$). Bij kanteltafeltesten was er voor beide geneesmiddelen een trend naar verbetering, waarbij domperidon een groter effect liet zien. (11)

Bijwerkingen:

De belangrijkste bijwerkingen van domperidon zijn droge mond (vaak), boezemfibrilleren en extrasystolen. (2,3) Domperidon is in verband gebracht met een hoger risico op ernstige ventrikularitmie of plotse hartdood. Dit risico neemt toe op hogere leeftijd (> 60 jaar), bij een dagelijkse dosis van > 30 mg en bij gelijktijdig gebruik van QT-verlengende medicatie of CYP3A4-remmers. Domperidon tot 30 mg per dag heeft een laag QT-verlengend potentieel en > 30 mg middelhoog QT-verlengend potentieel. De interactie is niet relevant bij een dosering tot 30 mg/dag in combinatie met een ander middel met een laag QT-verlengend potentieel. (1,3).

Een grote nested case-control studie bij ouderen toonde dat domperidon in vergelijking met metoclopramide een veiliger cardiovasculair profiel heeft.

Domperidon dringt niet of nauwelijks door in het centrale zenuwstelsel en veroorzaakt daardoor veel minder extrapiramidale stoornissen in vergelijking met metoclopramide

Interactiepotentieel: klein met < 5 geneesmiddelen(groepen). (1-3)

Farmacokinetiek:

Een single dose PK-studie in ouderen liet een gem. piekplasmaconcentratie (C_{max}) zien van $67,6 \pm 6,3$ ng/ml die 30-75 minuten na orale toediening van 20 mg domperidon optrad. (19) Bij een single dose PK-studie in jonge gezonde proefpersonen, werd een gem. C_{max} van $15,0 \pm 7,40$ ng/ml bereikt na $1,2 \pm 0,5$ uur na orale toediening van dezelfde dosis. (20) Hieruit zou kunnen worden afgeleid dat ouderen een veel hogere C_{max} bereiken dan jonge proefpersonen. (20) Deze bevindingen dienen echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, aangezien het een indirecte vergelijking (andere studies) van 2 zeer verschillende populaties betreft.

Uitgebreide tekst

Dosis

Algemeen (1-3, 8)

- De maximaal aanbevolen dagelijkse dosering (oraal) is 30 mg.
- De maximaal aanbevolen behandelduur bij misselijkheid en braken is doorgaans niet langer dan 7 dagen, vanwege de kans op ernstige bijwerkingen, zoals hartritmestoornissen.
- Tussen toediening van 2 doses een tijdsinterval van ten minste 6 uur aanhouden.

Misselijkheid en braken:

Oraal: 10 mg per keer, maximaal 3x per dag. (2,3)

Orthostatische hypotensie bij de ziekte van Parkinson:

Oraal: 10-20 mg per keer, 3x per dag. (3)

Misselijkheid en braken in de palliatieve fase:

Oraal: 10-20 mg per keer, 3-4 x per dag. (3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

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

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. (3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij lichte leverinsufficiëntie. Bij matige levercirrose (Child-Pugh B) moet de dosis worden gereduceerd tot 33% van de normale dosering. Bij ernstige levercirrose (Child-Pugh C) moet het gebruik worden vermeden. (9)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Domperidon is beschikbaar als tablet van 10 mg en als suspensie van 1 mg/ml. (2).

Tabletten kunnen fijngemalen of opgelost/gesuspendeerd worden. (7) Er moet minimaal 6 uur tussen de toediening van 2 doses zitten. (8)

Misselijkheid en braken:

Voor een optimaal effect tegen misselijkheid en braken bij orale toediening van domperidon wordt aanbevolen de dosis 15 tot 30 minuten vóór de maaltijd en bij het slapengaan in te nemen. (1,3,5) Maximaal aanbevolen behandelduur is 7 dagen, max. 30 mg/dag, vanwege het risico op o.a. hartritmestoornissen. (1-3)

Orthostatische hypotensie bij Parkinsonmedicatie:

Vanwege de snelle werking van zowel domperidon als levodopa, wordt aanbevolen domperidon kort vóór of gelijktijdig met levodopa in te nemen. (2,6) Langdurige behandeling is voor deze indicatie gangbaar.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

De behandeling met domperidon moet worden gestopt als er klachten of symptomen optreden die in verband kunnen worden gebracht met hartaritmie. Bij stoppen is er geen risico op onttrekking, er kan abrupt worden gestopt. (1)

Ervaring

Er zijn geen ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Praktijkervaring

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

65-70 jaar: 2887 mannen en 7291 vrouwen.

≥75 jaar: 3652 mannen en 9694 vrouwen. (10)

Domperidon is sinds 1999 op de markt in Nederland. (1)

Effectiviteit

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

Systematische reviews, meta-analyse

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses met domperidon bij ouderen.

Placebo gecontroleerde studies

Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies met domperidon bij ouderen.

Misselijkheid en braken

Cohortstudies bij ouderen met gem. leeftijd > 65 jaar:

In een studie in patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld met levodopa (n=11, gem. leeftijd: 72 jaar, 82% vrouw) werd het effect van domperidon op gastro-intestinale symptomen beoordeeld. Na een baseline maagledigingstest werden patiënten behandeld met een orale startdosis van domperidon 20 mg, viermaal daags (30 minuten vóór elke maaltijd en voor het slapengaan). Een follow-up maagledigingstest werd herhaald minstens 4 maanden na het begin van de domperidontherapie. Bij het begin en bij elk 3-maandelijks follow-upbezoek werden symptomen van misselijkheid, braken, anorexia, opgeblazen gevoel in de buik, brandend maagzuur, regurgitatie, dysfagie en obstipatie geëvalueerd en gescoord. De hele studie besloeg 6 jaar met een gemiddelde follow-up duur van 3 jaar. In vergelijking met de baseline maagledigingstest vertoonden patiënten een significante verbetering in symptomen van misselijkheid, braken, anorexia, opgeblazen gevoel in de buik, brandend maagzuur en regurgitatie ($p < 0,05$). Er werd geen significante verbetering waargenomen voor symptomen van dysfagie en obstipatie. Maaglediging van een vaste maaltijd verliep significant sneller met domperidon, waarbij

de baselineretentie van $60,2 \pm 6,4\%$ zonder domperidontherapie 2 uur na de maaltijd daalde tot $37,0 \pm 2,2\%$ tijdens domperidontherapie ($p < 0,05$). Dit suggereert dat domperidon effectief is in het versnellen van de maaglediging van een vaste maaltijd. Deze studie toonde ook aan dat de patiënten vanaf week 2 van de domperidontherapie een significante verbetering van alle symptomen vertoonden vergeleken met baseline ($p < 0,05$), behalve voor dysfagie en obstipatie. De dagelijkse doses domperidon varieerden van 50 tot 120 mg, maar de meeste patiënten toonde verbetering met een dosis van 80 mg per dag. Misselijkheid en braken verdwenen bij alle patiënten die domperidon gebruikten en kwamen tijdens het onderzoek niet meer terug. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan chronische orale domperidontherapie de symptomen van bovenste gastro-intestinale tractus significant verminderen zonder interferentie met de anti-parkinsontherapie. (12)

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 geïncludeerd 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 ($p<0,001$). (13)

Orthostatische hypotensie

Actief gecontroleerde studie bij ouderen met gem. leeftijd >65 jaar:

In een prospectief dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek bij patiënten met idiopathisch parkinsonisme ($N=17$, gem. leeftijd: 69 ± 11 jaar, 24% vrouw) werd de effectiviteit van domperidon en fludrocortison voor orthostatische hypotensie (OH) vergeleken met niet-farmacologische therapieën. Patiënten werden behandeld met fludrocortison 0,1 mg in de ochtend en twee placebotabletten bij de lunch en het avondeten, of domperidon 10 mg driemaal daags, met een crossover na drie weken en een week washout-periode. De primaire uitkomstmaten waren de orthostatic domain of the Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS-OD), de clinical global impression of change (CGI) en posturale bloeddrukmetingen (BP) via kanteltafeltests. De COMPASS-OD is een schaal van 1 tot 16 die de ernst van OH-symptomen meet, waarbij hogere scores ernstigere symptomen aangeven. De CGI meet de verbetering van klinische symptomen op een schaal van -3 (zeer veel slechter) tot +3 (zeer veel verbeterd).

Beide geneesmiddelen resulteerden in een significante verbetering van de COMPASS-OD scores, waarbij de mediane scores van 9 (9 ± 3) bij baseline verbeterden naar 6 (6 ± 3) met fludrocortison ($p=0,02$) en naar 6 (7 ± 2) met domperidon ($p=0,04$). De gemiddelde CGI-score verbeterde met 1 ($0,6 \pm 1,2$) na fludrocortison en met 1 ($0,9 \pm 1,2$) na domperidon.

De kanteltafeltestresultaten toonden aan dat de maximale daling van de systolische bloeddruk (SBP) na 5 minuten afnam van 32 mmHg bij baseline naar 24 mmHg met fludrocortison en naar 19 mmHg met domperidon. Na 3 minuten daalde de SBP van 17 mmHg bij baseline naar 8 mmHg met fludrocortison en naar 5 mmHg met domperidon. De maximale daling van de diastolische bloeddruk (DBP) na 5 minuten was 20 mmHg bij baseline, 20 mmHg met fludrocortison, en 6 mmHg met domperidon. Na 3 minuten daalde de DBP van 8 mmHg bij baseline naar 8 mmHg met fludrocortison en naar 0 mmHg met domperidon. Bij kanteltafeltests was er voor beide geneesmiddelen een trend naar verbetering, waarbij domperidon een (niet significant) groter effect liet zien. Deze resultaten suggereren dat zowel fludrocortison als domperidon effectief is in het significant verminderen van de ernst van OH-symptomen. Het wetenschappelijke bewijs voor zowel fludrocortison als domperidon is echter zeer laag. Dit onderzoek had methodologische bezwaren, waaronder een hoge drop-out rate, waarbij van de 17 patiënten in fase 1 er slechts 13 patiënten door gingen naar fase 2. Daarnaast hadden niet alle patiënten bij de nulmeting van de gerandomiseerde gecontroleerde fase van het onderzoek bewezen orthostase. Proefpersonen die eerder voldeden aan de bloeddrukcriteria (een daling van ten minste 20 mmHg in systolische bloeddruk en/of 10 mmHg in diastolische bloeddruk tijdens bloeddrukmeting of passieve kanteling, met of zonder houdingssymptomen) en die symptomatisch bleven, werden niet uitgesloten als zij niet voldeden aan de criteria bij de enkele nulmeting van de bloeddruk. (11)

Case report bij oudere >65 jaar:

In een case report van een 70-jarige vrouw met diabetische neuropathie met autonoom falen (orthostatische hypotensie) met symptomen zoals duizeligheid bij het opstaan, faalde eerdere behandeling met indometacine. Haar systolische bloeddruk zakte met 60 mmHg tot 115 mmHg bij het opstaan, van 200 naar 85 mmHg systolisch en van 120 naar 60 mmHg diastolisch. De behandeling werd gewijzigd naar domperidon, in een dosering van 60 mg per dag. Na zeven dagen verbeterde de orthostatische hypotensie aanzienlijk, waarbij de bloeddruk van de patiënt slechts met 10 tot 30 mm Hg daalde bij het opstaan, van 170 naar 150 mmHg systolisch en van 85 naar 75 mmHg diastolisch. Drie maanden later waren zowel haar gevoel van flauwte als de orthostatische hypotensie verdwenen. (14)

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?

Nee, het anti-emetische effect treedt nagenoeg meteen op. De Tmax wordt bereikt na ongeveer 1 uur. (2)

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.

Systematische reviews, meta-analyse

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses met domperidon bij ouderen.

Placebo gecontroleerde studies

Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies met domperidon bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies

Overige bijwerkingen

In een prospectief dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek bij zeventien patiënten met idiopathisch parkinsonisme (gem. leeftijd: 69 ± 11 jaar, 24% vrouw) werd de effectiviteit van domperidon en fludrocortison voor orthostatische hypotensie (OH) vergeleken met niet-farmacologische therapieën. Patiënten werden behandeld met fludrocortison 0,1 mg in de ochtend en twee placebotabletten bij de lunch en het avondeten of domperidon 10 mg driemaal daags, met een crossover na drie weken en een week washout-periode. In dit onderzoek meldden 5 patiënten bijwerkingen tijdens het gebruik van domperidon, waaronder twee meldingen van misselijkheid en enkele meldingen van pijn op de borst, buikpijn, hartkloppingen en hoofdpijn. Dit was niet significant verschillend ten opzichte van fludrocortison. (11)

Cohortstudies, case-control studies

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een nested case-control onderzoek naar cardiovasculaire bijwerkingen en domperidon gebruik werden 71.555 cases (11.293 ≥65 jaar) en 141.833 controles (20.579 ≥65 jaar geïdentificeerd (55% vrouw). Er werd een subgroep analyse uitgevoerd bij personen ≥65 jaar. In deze subgroep was het aantal domperidongebruikers voor cases en controles respectievelijk 407 (3,6%) en 700 (3,4%). Vergeleken met geen gebruik was domperidongebruik niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen (samengestelde uitkomst aritmie, hypertensie en acuut myocard infarct) (adjusted OR 1,05; 0,92-1,21). In vergelijking met metoclopramide had domperidon een veiliger cardiovasculair profiel, met een 39% lagere kans op het ontwikkelen van cardiovasculaire bijwerkingen (adjusted OR 0,61; 0,48-0,78) (p<0,05). (15)

In een ander nested case-control onderzoek werden de mogelijke cardiale risico's van orale domperidontherapie geëvalueerd. De studie omvatte 1608 cases van ernstige ventriculaire aritmieën (SVA) en plotselinge hartdood (SCD), evenals 6428 gematchte controles. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 79,4 jaar, 53% was vrouw. Protonpompremmers (PPI's) werden gekozen als controlegroep om confounding by indication te verminderen, gezien beide medicijnen gastro-intestinale aandoeningen behandelen. PPI's hebben geen bekende associatie met hartritmestoornissen, waardoor deze methodologische keuze kan zorgen voor een betere schatting van de cardiotoxiciteit van domperidon. De adjusted odds ratio (OR) voor SVA/SCD bij huidig gebruik van domperidon vergeleken met niet-gebruik was (OR: 1,59; 1,28-1,98). Domperidongebruik was geassocieerd met een 59% verhoogd risico op SVA en SCD vergeleken met het niet-gebruik. Vergeleken met een PPI is domperidon geassocieerd met een 44% verhoogd risico op SVA/SCD (OR: 1,44; 1,12-1,86). Het risico op SVA/SCD leek in een gestratificeerde analyse hoger bij patiënten zonder diabetes (OR: 1,69; 1,32-2,17), een leeftijd > 60 jaar (OR: 1,64; 1,31-2,05) en bij mannen (OR: 2,23; 1,59-3,13).

Een limitatie van deze studie is dat er geen specifieke gegevens zijn over de exacte doseringen van de deelnemers. "Huidig gebruik" werd gedefinieerd als een laatste afgifte binnen 37 dagen voor de indexdatum. "Voorgaand gebruik" was gedefinieerd als de laatste afgifte meer dan 37 dagen maar binnen 365 dagen voor de indexdatum. (16)

In een case-control studie bestaand uit 1304 cases met plotselinge cardiale dood en 13.480 gematchte controles (gem. leeftijd cases: 72,5 jaar en gem. leeftijd controles: 66,3 jaar, 61% man) werd onderzocht of het gebruik van domperidon geassocieerd is met een verhoogd risico op plotselinge hartdood (SCD). Van alle gevallen van SCD waren tien patiënten op de indexdatum huidige gebruikers van domperidon en 94 patiënten waren voormalige gebruikers. Huidig domperidon gebruik werd geassocieerd met een significant verhoogd risico op plotselinge cardiale dood (adjusted OR: 4,17; 1,33-13,1). Een hoge dagelijkse voorgeschreven dosis (>30 mg voor de totale populatie) werd geassocieerd met een hoger risico op SCD (adjusted OR: 11,4; 1,99-65,2), in vergelijking met normale doseringen (30 mg) (adjusted OR: 1,02; 0,23-4,42) of lage doseringen (<30 mg) (adjusted OR: 1,24; 0,19-8,12). Voormalig gebruik van domperidon was niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op SCD, hoewel recente blootstelling wel gepaard ging met een licht verhoogd risico. Deze studie suggereert dat het huidige gebruik van domperidon het risico op plotselinge cardiale dood met 4.17 keer verhoogt. "Huidig gebruik" werd gedefinieerd als de indexdatum viel binnen de periode van gebruik of binnen maximaal 7 dagen na het einde van het laatste voorschrift om. "Voorgaand gebruik" werd gedefinieerd als meer dan 7 dagen voor de indexdatum. Onder huidige gebruikers werd het effect van de dagelijkse dosis (<30 mg, 30 mg en >30 mg) geëvalueerd. (17)

Serum prolactine

In een studie in patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld met levodopa (n=11, gem. leeftijd: 72 jaar, 82% vrouw) werd het effect van domperidon op gastro-intestinale symptomen beoordeeld. Patiënten werden behandeld met een orale startdosis van domperidon 20 mg, viermaal daags. De hele studie besloeg 6 jaar met een gemiddelde follow-up duur van 3 jaar. Na therapie met domperidon had één patiënt last van kortdurende tepelgevoeligheid. Daarnaast waren serum prolactinespiegels bij alle patiënten verhoogd na 2 weken domperidontherapie; de gemiddelde serum prolactinespiegel was $26,74 \pm 9,64$ ng/ml vóór de start van de domperidonbehandeling, vergeleken met $38,36 \pm 9,39$ ng/ml tijdens de behandeling ($p < 0,05$). Er werden geen andere bijwerkingen gemeld. (12)

Incidentie bijwerkingen:

Vaak (1-10%): droge mond. (1-3)

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): boezemfibrilleren en extrasystolen.

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

Niet beschikbaar voor ouderen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Epidemiologische studies laten zien dat domperidon in verband is gebracht met een verhoogd risico op ernstige ventrikularitmie of plotse hartdood waarbij er een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar. (1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten: geen te verwachten op basis van werkingsmechanisme.

Delier:

Nee

Duizeligheid: soms (0,1-1%)

Valneiging en/of motorische functie: domperidon kan soms (0,1-1%) duizeligheid veroorzaken en daardoor zorgen voor een verhoogd valrisico. Domperidon veroorzaakt soms (0,1-1%) een extrapiramidale stoornis en is ook een enkele keer in verband gebracht met het rustelozebenen en acathisie.

Sedatieve effecten: slaperigheid is soms (0,1-1%) als bijwerking gemeld.

Orthostatische effecten

Nee.

Invloed op voedselinname: droge mond (1-10%) en gastro-intestinale stoornis (incl, voorbijgaande darmkrampen) (0,01-0,1%).

Hemostase

Nee

Cardiovasculaire bijwerkingen

Verlenging van het QT-interval, 'torsade de pointes', ventrikularitmie & plotselinge hartdood (frequentie onbekend).

Cognitie

Nee

Invloed op rijvaardigheid: domperidon is een categorie 0 geneesmiddel en heeft geen invloed op de rijvaardigheid. (18)

Intoleranties en/of allergieën: Zeer zelden (<0,01%) zijn allergische reacties inclusief anafylaxie, anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria en angio-oedeem als bijwerking gemeld. (1,2)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie 'geneesmiddel'

Domperidon wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van domperidon met sterke CYP3A4 remmers (zoals ritonavir, saquinavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine en erytromycine) kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van domperidon. (2,3)

Afname concentratie 'geneesmiddel'

Antacida en zuurremmende middelen verlagen de biologische beschikbaarheid en dienen niet gelijktijdig, maar na de maaltijd te worden toegediend. (1-3)

Gelijktijdig gebruik van domperidon met levodopa leidt tot een toename van de plasmaspiegels van levodopa (max. 30-40%); waarschijnlijk door verbeterde absorptie. Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. (1,2)

Overige interacties

Combinatie met matige CYP3A4-remmers zoals verapamil, diltiazem en sommige macroliden moet worden vermeden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van bradycardie- en hypokaliëmie inducerende geneesmiddelen en bij azitromycine (in verband met QT-verlenging). (2)

Domperidon kan het QTc-interval verlengen, waardoor het risico op ernstige hartritmestoornissen toeneemt, vooral wanneer het gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen die ernstige hartritmestoornissen zoals torsade de pointes kunnen veroorzaken. Claritromycine en erytromycine, die ook het QTc-interval verlengen, remmen bovendien het metabolisme van domperidon. Domperidon in een dosering hoger dan 30 mg per dag is ingedeeld in middelhoog QT-verlengend potentieel; en domperidon in een dosering van 30 mg per dag of lager is ingedeeld in laag QT-verlengend potentieel. De interactie is niet relevant bij een lage dosering domperidon (30 mg per dag of lager) in combinatie met een ander middel met een laag QT-verlengend potentieel. (3)

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein met <5 klinisch relevante interacties. (1-3)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Het gebruik van domperidon moet worden vermeden bij een prolactinoom, ernstige leverinsufficiënties en een lang-QT-intervalsyndroom.

Voorzichtigheid is geboden bij

- elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie of onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen, vanwege een verhoogd risico op cardiale bijwerkingen.
- Gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of gastro-intestinale perforatie, waarbij stimulering van de gastro-intestinale motiliteit een risico vormt (1-3)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Domperidon heeft vooral perifere, maar ook centrale antidopaminerge eigenschappen. Het anti-emetische effect berust waarschijnlijk op een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en antagonisme van dopamine(D2)-receptoren. Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Extrapiramidale effecten zijn zeer zeldzaam, maar domperidon stimuleert wel de secretie van prolactine uit de hypofyse. Domperidon laat de peristaltiek van maag en duodenum en de druk van de gastro-oesofageale sfincter toenemen en relaxeert tevens de sfincter van de pylorus. Hierdoor ontstaat een versnelde maaglediging, waardoor braken kan worden voorkomen; mogelijk speelt ook antagonisme van dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone hierbij een rol. (1-3). Door het antagoneren van perifere D2-receptoren kan domperidon perifere bijwerkingen van dopamine (zoals vasodilatatie, hypotensie, orthostase) verminderen.

Domperidon wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, waarbij piekplasmaconcentraties ongeveer 1 uur na toediening optreden. De absorptie wordt iets vertraagd bij orale inname na het eten. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt ongeveer 15% vanwege een uitgebreid 'first-pass'-effect in de darmwand en de lever. De plasma-eiwitbinding bedraagt 91-93% en het verdelingsvolume is ong. 5,7 l/kg lichaamsgewicht. Domperidon passeert de bloed-hersenbarrière slecht. Domperidon wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door hydroxylering en N-dealkylering, voornamelijk via CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2 en CYP2E1. Domperidon wordt voornamelijk als metaboliet geklaard, waarbij de urinaire en fecale excretie respectievelijk 31 en 66% van de oraal toegediende dosis bedragen. 10% van de fecale excretie en ongeveer 1% van de urinaire excretie wordt in onveranderde vorm uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd na een éénmalige orale dosis bij gezonde proefpersonen bedraagt 7-9 uur en kan bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ong. 21 uur bedragen. Bij matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) nemen de AUC en Cmax met ongeveer een factor 2,9 respectievelijk 1,5 toe en is de plasmahalfwaardetijd verlengd tot 15-23 uur. (1-3)

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

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (Cmax) in een groep patiënten met idiopatische Parkinson (n=20, gem. 66 jaar) na inname van 20 mg domperidon (aan het einde van een periode van 8 weken waarin dagelijks 60-120 mg domperidon werd ingenomen) was $67,6 \pm 6,3$ ng/ml. De Cmax van domperidon trad 30-75 minuten na de orale dosis op. (19) In een studie met gezonde, niet-rokende mannelijke studenten (n= 21, leeftijd: 19-31 jaar) stegen de domperidonplasmaspiegels snel, met een gemiddelde Cmax van $15,0 \pm 7,40$, bereikt na $1,2 \pm 0,5$ uur na orale toediening van 20 mg domperidon. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was $12,6 \pm 6,5$ uur. (20)

Uit deze 2 studies is te zien dat de gem. Cmax voor oudere patiënten ($67,6 \pm 6,3$ ng/ml) aanzienlijk hoger ligt dan voor jonge proefpersonen ($15,0 \pm 7,40$). Echter betreft dit zeer verschillende populaties, namelijk oudere patiënten met M. Parkinson versus jonge gezonde mannen. Deze bevindingen dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, mede gezien het een indirecte vergelijking betreft.

De verhoogde piekplasmaconcentratie in ouderen kan worden verklaard door een leeftijd gerelateerde afname in de leverfunctie. Domperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd via de lever. (2) De leverfunctie kan bij ouderen verminderd zijn, wat resulteert in een langzamer metabolisme en een lagere klaring van het medicijn. (21) Daarnaast heeft domperidon een hoge extractieratio die, door de

verminderde leverdoorbloeding bij ouderen, bij hen minder kan resulteren in een hogere biologische beschikbaarheid. (3) Dit kan leiden tot hogere plasmaspiegels en tot een hogere incidentie van bijwerkingen.

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

Nee.

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

Een twee- tot drievoudige accumulatie in de AUC van domperidon werd waargenomen bij herhaalde doseringen domperidon van 4 maal daags, om de 5 uur, gedurende 4 dagen. (1)

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

De biologische beschikbaarheid is ongeveer 15% door een uitgebreid 'first-pass'-effect in de lever en darmwand. Er is een hoge extractieratio die, door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen, bij hen minder kan zijn resulterend in een hogere biologische beschikbaarheid. (2)

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?

Domperidon wordt geassocieerd met een hoger risico op hartritmestoornissen en hartstilstand. De kans hierop is groter bij personen ouder dan 60 jaar of bij personen die een dosis hoger dan 30 mg per dag gebruiken. De kans hierop is ook groter als domperidon samen met andere QT-verlengende geneesmiddelen wordt gebruikt. (1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter domperidon. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h24277_smpc.pdf [geraadpleegd op 10-07-2024]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst domperidon [Internet]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/do mperidon> [Geraadpleegd op 10-07-2024]
3. KNMP. Kennisbank. Domperidon [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.proxy.library.uu.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1770.html [geraadpleegd op 10-07-2024]
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 10-07-2024]
5. Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie. Domperidon [Internet]. Available from: <https://farmaka.bcfi.be/nl/geneesmiddelen/geneesmiddel/130> [Geraadpleegd op 10-07-2024]
6. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst levodopa/carbidopa [Internet]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lev odopa_carbidopa [Geraadpleegd op 16-07-2024]
7. KNMP Kennisbank. Domperidon 10 mg (Oralia VTGM) [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.proxy.library.uu.nl/article/oralia_vtgm/Handelsproductgroepen/556.html [Geraadpleegd op 10-07-2024]
8. Maastricht UMC+ Folder medicijn domperidon [Internet] Available from: <https://info.mumc.nl/pub-434> [Geraadpleegd op 10-07-2024]
9. Pro-kinetica. Geneesmiddelen bij levercirrose [Internet]. Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/pro-kinetica/> [Geraadpleegd op 10-07-2024]
10. Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code A03FA03: Domperidon in 2023 [Internet]. Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_03-lftgesl&geg=gebr&item=A03FA03 [Geraadpleegd op 10-07-2024]

11. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(11):1543-9.
12. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997 Nov;12(6):952-7.
13. 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;27:3071–3080.
14. Destee A, Leys D, Delisse B, Warot P. Orthostatic hypotension due to diabetic autonomic neuropathy? Treatment with domperidone. *Arch Neurol.* 1987;44(1):11.
15. Shin SM, Jeong HE, Lee H, Shin JY. Association between domperidone use and adverse cardiovascular events: A nested case-control and case-time-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2020;29(12):1636-1649
16. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2010;19(9):881-888.
17. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, et al. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death. *Drug-Safety.* 2010;33:1003–1014.
18. Rij veilig met medicijnen. Domperidon [Internet]. Available from: <https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/medicijn/903> [Geraadpleegd op 10-07-2024]
19. Langdon N, Malcolm P N, Parkes J D. Comparison of levodopa with carbidopa, and levodopa with domperidone in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1986;9(5):440-7.
20. Huang YC, Colaizzi JL, Bierman RH, Woestenborghs R, Heykants JJP. Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Domperidone in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1986;26 (8):628-632.
21. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Farmacologie ouderen [Internet]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/ouderen> [Geraadpleegd op 11-07-2024]