

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI
2023**

Geneesmiddelenbewaking

Anti-emetica domperidon en metoclopramide: signaal van risico van CVA**Kernboodschap**

- Een onlangs in BMJ¹ gepubliceerde Franse studie suggereert een verband tussen de recente inname van de antidopaminerge anti-emetica domperidon, metoclopramide of metopimazine (in België niet beschikbaar) en hospitalisatie voor een eerste cerebrovasculair accident (CVA).¹
- De observationele studie-opzet laat niet toe te besluiten of er een causaal verband is.
- Zorgvuldig afwegen van de indicaties, zeker bij kwetsbare patiënten, is steeds belangrijk.

In welk opzicht is deze studie belangrijk?

Een verhoogd risico van CVA is beschreven met antipsychotica, in het bijzonder bij patiënten met dementie, in de eerste weken na starten van het antipsychoticum (zie “Plaatsbepaling” in Repertorium 10.2). De auteurs van de hier besproken studie onderzochten of de anti-emetica die structureel verwant zijn met antipsychotica (domperidon, metoclopramide en het in België niet beschikbare metopimazine) en eveneens antidopaminerge eigenschappen hebben, het risico van CVA verhogen bij volwassenen zonder antecedenten van CVA. Metoclopramide en domperidon zijn frequent gebruikte geneesmiddelen, wat het des te belangrijker maakt om hun risico's goed in kaart te brengen.

Studieprotocol

Het gaat om een “case-time-control” studie, uitgevoerd uitgaande van Franse terugbetalingsgegevens (periode 2012-2016). In de twee groepen (“cases” en “controles”, zie + meer info), werd de frequentie van aflevering vergeleken tijdens de “**risicoperiode**” (gedurende de 14 dagen vóór het CVA) en tijdens drie “**referentieperiodes**” (-70 tot -57 dagen, -56 tot -43 dagen, -42 tot -29 dagen). De verhouding van de odds ratios in elke groep geeft dan de “ratio of adjusted odds ratios”.

- De “cases” (n = 2 612) waren volwassenen die gehospitaliseerd werden voor een eerste CVA en die, gedurende de 70 dagen vóór dit CVA, één van de drie anti-emetica hadden gekregen via het terugbetalingssysteem, en die er geen hadden gekregen tijdens het jaar vóór deze periode van 70 dagen.
- De “controles” (n = 21 859) waren personen die tijdens de inclusieperiode van de casussen geen CVA hadden ontwikkeld, maar die dezelfde kenmerken vertoonden qua risico van CVA (hypertensie, voorkamerfibrillatie, ...).
- Patiënten met antecedenten van kanker waren uitgesloten.

De resultaten in het kort

De resultaten tonen dat het risico van hospitalisatie voor CVA bij de “casussen” verdrievoudigd is ten opzichte van de “controlepatiënten”, ratio of adjusted odds ratios = 3,12 (95% BI: 2,85 tot 3,42). Voor metoclopramide bedroeg de ratio of adjusted odds ratios 3,53 (95% BI: 2,62 tot 4,76), voor domperidon 2,51 (95% BI: 2,18 tot 2,88). Het risico was hoger in geval van recente inname van het anti-emetikum (binnen de 7 dagen vóór het CVA). De leeftijd (< 70 jaar versus > 70 jaar), het geslacht of de aanwezigheid van dementie hadden geen invloed op het resultaat.

Commentaar van het BCFI

- Deze studie laat enkel toe om een signaal te genereren, niet om een causaal verband vast te stellen tussen het anti-emetikum en optreden van CVA. De studie is immers gebaseerd op retrospectief ingezamelde afleveringsgegevens en niet op gebruiksgegevens. Bovendien is de dosering of de indicatie van het anti-emetikum niet bekend. Het is ook niet bekend of de nausea en het braken die geleid hebben tot het gebruik van het anti-emetikum symptomen van een CVA waren, noch

of het braken de therapietrouw heeft verlaagd voor medicatie gebruikt ter preventie van CVA.²

- Bij de mogelijke biologische mechanismen voor het optreden van een CVA na gebruik van antidopaminerge anti-emetica (metoclopramide, domperidon), en zoals gekend met de antipsychotica, schuiven de auteurs de hypothese van verminderde hersendoorbloeding naar voren.

De auteur van het editoriaal² oordeelt dat dit een interessante hypothese is. De injectie van 10 mg metoclopramide bij gezonde vrijwilligers leidde immers tot een verminderde hersendoorbloeding; dit werd ook vastgesteld met antipsychotica bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met schizofrenie.

- Volgens de auteur van het editoriaal² trekken de resultaten van deze studie het gebruik van deze anti-emetica niet in twijfel, maar is aanvullend onderzoek nodig om de causaliteit, de incidentie, het mechanisme en de risicofactoren te bestuderen.
- Domperidon en metoclopramide zijn gastroprokinetica die gebruikt worden bij nausea en braken door verschillende oorzaken. Het signaal uit deze studie herinnert er nog eens aan dat de indicaties van deze middelen bij nausea en braken weloverwogen gesteld moeten worden (zie “Plaatsbepaling” in hoofdstuk 3.4. en hoofdstuk 3.4.1.), ook rekening houdend met hun reeds gekende ongewenste effecten (o.a. extrapiramidale stoornissen en – voor domperidon – risico van QT-verlenging).

Specifieke bronnen

1 Bénard-Larivière A, Hucteau E, Debette S, Kirchgessner J, Bezin J, Pariente A. Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study. *BMJ* 2022;376:e066192 (doi: 10.1136/bmj-2021-066192)

2 Juurlink DN. Editorial. Antiemetics, stroke, and the limits of observational epidemiology. This association should prompt research, not influence practice. *BMJ* 2022;377:o924 (doi: 10.1136/bmj.o924)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.