

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

UAW-News International

Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod im Zusammenhang mit Domperidon

Zusammenfassung

Neuere Studien zeigen, dass die Einnahme des Prokinetikums Domperidon mit einem gering (etwa 1,5-fach) erhöhten Risiko für schwerwiegende ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod assoziiert ist. Domperidon sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis (möglichst nicht über 30 mg täglich) und nicht gleichzeitig mit Medikamenten verordnet werden, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung führen. Besondere Indikationsstellung ist erforderlich bei Patienten mit vorbestehender Verlängerungen der QT-Zeit, bei Elektrolytstörungen, bei vorbestehenden Herzerkrankungen oder Einnahme von kardialen Medikamenten, bei Patienten älter als 60 Jahre und bei der Notwendigkeit der Verordnung von mehr als 30 mg Domperidon pro Tag.

Informationen zu Indikation und Verordnung

Domperidon ist ein peripherer Dopaminantagonist mit antiemetischen Eigenschaften. Der Mechanismus der motilitätssteigernden Eigenschaften am Gastrointestinaltrakt ist nicht genau bekannt (1). Zugelassen ist Domperidon zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, epigastrischem Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden und Regurgitation von Mageninhalt (2). Domperidon ist mit 13,2 Mio. verordneten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) nach Metoclopramid (56,6 Mio. DDD) das am zweithäufigsten verordnete Prokinetikum in Deutschland (3).

Studien zur Kardiotoxizität von Domperidon

Bereits in den Achtzigerjahren wurde über schwerwiegende Herzrhythmusstörungen durch intravenös verabreichtes Domperidon berichtet, das heute nicht mehr verfügbar ist (4, 5). Nachdem das Prokinetikum Cisaprid im Jahr 2000 aufgrund von Berichten über Herzrhythmusstörungen in vielen Ländern vom Markt genommen wurde, hat man experimentell die kardialen Risiken des Alternativwirkstoffes Domperidon näher untersucht (6). Dabei zeigte sich, dass Domperidon ähnliche elektrophysiologische Effekte am Herzen aufweist wie Cisaprid und Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol). Die Verlängerung der kardialen Repolarisation durch Domperidon wurde über einen Kaliumkanal in Herzmuskelzellen vermittelt (HERG-Kanal, Abk. für engl. human ether-a-go-go-related gene).

Eine Untersuchung zum Risiko eines plötzlichen Herztods bei Anwendung von nichtkardialen Medikamenten, die zu einer QT-Verlängerung führen, zeigte in einer Subanalyse eine

nahezu vierfache Risikoerhöhung durch Domperidon (7). Um das kardiotoxische Risiko von Domperidon gezielt zu untersuchen, wurden daraufhin zwei Fallkontrollstudien durchgeführt:

- Eine niederländische Studie mit 1 304 Fällen von plötzlichem Herztod und 13 480 gematchten Kontrollen ergab eine adjustierte Odds Ratio von 1,92 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,78–4,73) bei aktueller Einnahme von Domperidon (8). Dabei gab es Hinweise auf ein höheres Risiko bei Tagesdosen > 30 mg.
- In einer kanadischen Untersuchung mit 1 608 Fällen (49 mit schwerwiegender ventrikulärer Arrhythmie, 1 559 plötzlicher Herztod) und 6 428 Kontrollen war das Risiko bei Einnahme von Domperidon erhöht (adjustierte Odds Ratio 1,59 (95%-KI: 1,28–1,98) (9). Dabei war das Risiko numerisch höher (jedoch statistisch nicht signifikant) bei Patienten über 60 Jahre.

Empfehlungen zur Anwendung von Domperidon

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die britische Arzneimittelbehörde (MHRA) haben sich mit den kardialen Risiken von Domperidon beschäftigt und Anpassungen der Fach- und Gebrauchsinformation angeordnet (10, 11). Darüber hinaus sollten folgende Empfehlungen beachtet werden:

- Domperidon sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis verordnet werden. Laut Fachinformation beträgt die maximale Tagesdosis 80 mg.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehender Verlängerung der QT-Zeit, bei Elektrolytstörungen und bei vorbestehenden Herzerkrankungen oder Einnahme von kardialen Medikamenten, bei Patienten älter als 60 Jahre und bei Einnahme von mehr als 30 mg Domperidon pro Tag.
- Domperidon sollte nicht gleichzeitig mit Medikamenten verordnet werden, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung führen. Hierzu gehören z. B. Erythromycin, Azithromycin, Moxifloxacin, Haloperidol oder Citalopram. Eine ausführliche Liste ist online unter www.QTdrugs.org verfügbar.
- Domperidon wird in erster Linie über das Zytochrom P-450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Hemmstoffen dieses Enzyms kann den Serumspiegel von Domperidon erhöhen. CYP3A4-Hemmstoffe sind z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Grapefruitsaft. Ausführliche Informationen zu Interaktionen, die über P-450-Zytochrome vermittelt werden, findet man online unter <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3512

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 35/2012, ZU:

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

UAW-News International

Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod im Zusammenhang mit Domperidon

LITERATUR

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009.
2. Nycomed Deutschland GmbH: Fachinformation „Motilium® Tabletten“. Stand: Juli 2007.
3. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2011.
4. Osborne RJ, Slevin ML, Hunter RW, Hamer J: Cardiotoxicity of intravenous domperidone. *Lancet* 1985; 2: 385.
5. Cameron HA, Reyntjens AJ, Lake-Bakaar G: Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 160.
6. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, et al.: Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102: 1883–5.
7. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al.: Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2007–12.
8. Van Noord C., Dieleman JP, van HG, et al.: Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010; 33: 1003–14.
9. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, et al.: Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 881–8.
10. Domperidone: small risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Drug Safety Update* 2012; 5 (10): A2.
11. EMA, HMA: Pharmacovigilance Working Party (PhVWP): Domperidone–Risk of cardiac disorders: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf. Plenary Meeting; London, October 27, 2011. Zuletzt geprüft: 3. August 2012.