

1 of 1 DOCUMENT



AD/Algemeen Dagblad

30 maart 2013 zaterdag

Onschuldige kwaal, fataal medicijn?

BYLINE: ELLEN VAN GAALEN en MARCIA NIEUWENHUIS

SECTION: Algemeen - Nieuwsdienst; Blz. 12

LENGTH: 2252 woorden

Hoe gevaarlijk is het antibraakmiddel Domperidon? Volgens deskundigen overlijden jaarlijks in Nederland mogelijk honderd tot honderdvijftig mensen aan plotselinge hartfalen na het gebruik van dit medicijn. De experts verklaren dat het massaal gebruikte Domperidon vandaag de dag vanwege de risico's niet eens op de markt zou mogen komen. Toch heeft u er in Nederland geen recept voor nodig. De zes meest markante zaken uit het Dossier Domperidon.

1Jaarlijks mogelijk 100 sterfgevallen

„Uit onze berekeningen blijkt dat er jaarlijks ongeveer honderd Nederlanders kunnen sterven aan plotselinge hartdood na het gebruik van Domperidon," stelt de vooraanstaande epidemioloog professor Miriam Sturkenboom van het Rotterdamse Erasmus Medisch Centrum.

Zij krijgt bijval van Sabine Straus, die promoveerde op dat onderzoek, en nu hoge posities bekleedt bij de Nederlandse en de Europese toezichthouders op geneesmiddelen (CBG en EMA). „Ook ik kom in mijn berekeningen uit op een mogelijk aantal van honderd tot honderdvijftig gevallen van acute hartdood onder de gebruikers van Domperidon in onze onderzoeksgroep."

Het duo stuit in 2005 voor het eerst op de mogelijk dodelijke bijwerking van het antibraakmiddel. De onderzoekers bestuderen dan de dossiers van bijna achthonderd patiënten die aan een hartstilstand overleden. Ze bekijken

zes medicijnen die mogelijk invloed hebben op het hart, Domperidon is er één van.

„De kans dat iemand een plotselinge hartstilstand krijgt is bijna vier keer groter dan bij mensen die het middel niet gebruiken," verklaart Straus. „Terwijl Domperidon vaak voor een relatief **onschuldige kwaal** is bedoeld, misselijkheid," vult Sturkenboom aan. In 2012 ging het medicijn zo'n driehonderdduizend keer over de toonbank. Daarmee is het het meest verkochte medicijn dat zonder recept te verkrijgen is bij de apotheek. Wereldwijd loopt de teller van het totaal aantal behandelingen op tot 1,5 miljard.

Het geneesmiddel prijkt al langer op een Amerikaanse lijst van risicovolle medicijnen voor het hart. Inmiddels zijn bij het bijwerkingencentrum Lareb elf sterfgevallen gemeld die met het antibraakmiddel in verband worden gebracht.

Fabrikant Johnson & Johnson stelt dat een direct verband tussen het medicijngebruik en het overlijden helemaal niet is bewezen. „Ja, er is een zwakke associatie aangetoond, maar dat is nog geen oorzakelijk verband," aldus klinisch farmacoloog Paul Soons.

2Farmaceut betaalt onderzoekers

Het onderzoek van de Nederlandse wetenschappers uit 2005 schudt de farmaciegigant wakker. „We waren verbaasd door de studie," verklaart Soons. „Ook wij zagen: hé, er is hier iets waargenomen wat het noodzakelijk maakt om verder te kijken."

Voor de vervolgonderzoeken die in 2010 zijn gepubliceerd is door Johnson & Johnson betaald, zo blijkt uit onderzoek van het AD. In Nederland kreeg een team van het Erasmus Medisch Centrum van onder andere promovenda Charlotte van Noord en haar professor Miriam Sturkenboom een contract. Daarnaast werd een Canadese studie onder leiding van Catherine Johannes gesponsord. Saillant detail: één van de auteurs, Daniel Fife, staat bij

de farmaceut op de loonlijst, krijgt pensioen en minstens twee reizen per jaar vergoed, en bezit aandelen van het farmaceutische concern. Johannes stelt dat het onderzoek strikt onafhankelijk is uitgevoerd. „Met de fabrikant bestond geen relatie die de resultaten beïnvloedde.”

Soons bevestigt dat Fife een collega is en dat de farmaceut betaalde voor beide studies. „De precieze bedragen weet ik niet, die zou ik na moeten zoeken.” In de geneesmiddelenbranche is het gebruikelijk dat de producenten zelf onderzoeken laten uitvoeren, zegt Straus. „Wie moet het anders betalen? Die studies zijn ontzettend kostbaar.”

3 Onderzoekers wilden risico's per se melden

„Johnson & Johnson dacht dat de hartstilstanden na Domperidon mogelijk andere oorzaken hadden, zoals diabetes,” zegt Sturkenboom. Het Rotterdamse onderzoeksteam stuit op opvallende gegevens. Hoe hoger de dosis Domperidon, hoe groter de kans dat de patiënt sterft. „Op het moment dat je een dosering gebruikt van meer dan dertig milligram per dag, is de kans op plotse hartdood elf keer zo groot,” licht zij toe. „Wij kunnen met dit soort studies geen direct oorzakelijk verband vaststellen, maar dit is wel een belangrijk toegevoegd bewijs van een potentiële causale relatie.”

De wetenschappers gaan met de farmaceut om de tafel om de bevindingen te delen. „Het was logisch dat ze daar niet blij mee waren. Het bedrijf vroeg ons of we die hoge doseringen konden samenvoegen met de lagere. Met als gevolg dat het verhoogde risico bij de hoge dosering niet zichtbaar zou zijn.” Hoe meer resultaten de onderzoekers bij elkaar voegen, hoe lager het gemiddelde risico. Bij de lagere doseringen was de kans op een hartstilstand immers kleiner.

Johnson & Johnson bevestigt dat er `discussie' is geweest over het al dan niet publiceren van de groep met de hoogste sterftekans. Volgens de farmaceut hielden de onderzoekers zich niet aan het oorspronkelijke onderzoeksprotocol. „Daarom is een discussie ontstaan over het afsnijdpunt,” erkent Soons. „Ze hadden een hengel uitgegoot om meer gegevens boven tafel te krijgen. Maar dat was niet vooraf bedacht. Zo werken wij niet.”

Sturkenboom benadrukt dat het Erasmus voor commerciële onderzoeken `heel strikte regels' hanteert. „Er was discussie over of we ons vast moesten houden aan het protocol of dat we konden rapporteren wat we werkelijk zagen. Wij vonden het als onderzoekers noodzakelijk om te kijken naar die hoogste categorie. Dat hebben wij doorgedrukt. Als de veiligheid van de patiënt in gevaar is, moet je dat rapporteren.”

De farmaceut legt zich daar uiteindelijk bij neer, maar weigert de achterliggende rapporten van de studies aan deze krant beschikbaar te stellen. „Dat zijn vertrouwelij-

ke documenten. Het is ons beleid die niet te verstrekken,” aldus Soons.

Soons benadrukt herhaaldelijk dat slechts bij vier patiënten in de data uit 2010 een groot risico naar boven komt. Een veel te klein aantal om grote conclusies aan te verbinden, vindt hij. Tot verwondering van Sturkenboom. „Oké, het is een klein aantal, maar dat verandert niets aan het resultaat. Er blijft een statistisch significant verband tussen Domperidon en hartstilstanden.”

„Aan de ene kant kun je zeggen dat we zo weinig gevallen hebben gevonden in zo'n grote groep mensen,” erkent arts Van Noord van het Erasmus MC. „Maar aan de andere kant kun je wel stellen dat we in ons onderzoek in totaal tien mensen met acute hartdood hadden na Domperidongebruik.” Johnson & Johnson beklemtoont dat in het totale onderzoek 1304 sterfgevallen zijn bestudeerd.

Uit het gelijktijdig uitgevoerde Canadese onderzoek blijkt dat de kans op een hartstilstand onder Domperidongebruikers 1,4 keer groter is. Onderzoekster Johannes meldt het AD dat informatie over de dosering in de onderzochte dossiers ontbreekt. „Een tekortkoming aan het onderzoek,” constateert Sturkenboom. „Dan krijg je niet het totaalplaatje.”

Niettemin bestempelt Soons de onderzoeksresultaten als `aanzienlijk betrouwbaarder' vanwege de grotere omvang van dat onderzoek.

4Al decennia geleden kritiek op hoge dosis

Het is opvallend dat de farmaceut de wetenschappers verzocht de hoge dosis buiten de publicatie te laten, aangezien de dosering ruim 30 jaar geleden al onderwerp was van kritiek. Begin jaren '80 verschijnen in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften, zoals The Lancet, artikelen waaruit blijkt dat kankerpatiënten overleden als ze in korte tijd een heel hoge dosis Domperidon krijgen ingespoten. „Daardoor traden inderdaad cardiale bijwerkingen op,” bevestigt Soons.

Het bedrijf ontvangt zeventien meldingen van ernstige bijwerkingen op het hart. De farmacoloog weet niet hoeveel daarvan zijn overleden. Johnson & Johnson herkent na 2 à 3 jaar de problemen met Domperidon-injecties. Soons: „We hebben het product in 1985 van de markt gehaald.” Bij gecontroleerd gebruik is Domperidon volgens hem nog altijd `het effectiefste antibraakmiddel dat er bestaat'. „Gedurende alle jaren dat het middel op de markt is, hebben wij geen sterfgevallen in verband kunnen brengen met oraal toegediend Domperidon.”

In België is het antibraakmiddel sinds begin 2011 in opspraak. De Belgische farmacoloog Luc Hondeghem is verbaasd dat het zo lang heeft geduurd voor er onderzoek kwam. „Toets op de website van het National Center for

Biotechnology Information (NCBI) in 'Domperidone' en 'side effects' en je krijgt 485 hits. Op het eerste blad staat al meteen een verhaal over plotselinge hartdood. Domperidon en hartritme stoornissen levert alleen al 45 resultaten op. Tot aan de studie van Straus konden toezicht-houders zeggen dat ze onvoldoende bewijs hadden voor de gevaarlijke bijwerkingen. Maar zij hadden toch zeker al in 2005 moeten reageren. We zijn nu 8 jaar verder, 8 jaar waarin er mensen dood neervallen," aldus Hondeghem, die wil dat alle medicijnwaakhonden aan een kritische toets worden onderworpen.

5 Geen recept van arts nodig voor medicijn

Volgens arts Van Noord is het van belang om per patiënt de voordelen en de risico's tegen elkaar af te zetten. „Daarom ben ik er voor dat Domperidon ook bij de apotheek niet vrij te koop, maar alleen op recept verkrijgbaar is."

Ze krijgt bijval van professor Sturkenboom en cardioloog Arthur Wilde, van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. „Wij weten welke patiënten dit medicijn kunnen hebben en welke niet," verklaart Wilde. „De meeste mensen gebruiken dit middel voor iets onschuldigs. Dan wil je niet de kans hebben te overlijden. Als hartstilstanden vaker in de familie voorkomen of de hartslag laag is, is het risico op hartproblemen groter."

Sturkenboom: „Het probleem is dat een consument er vanuit gaat dat een medicijn ongevaarlijk is als het in de schappen ligt." Ook benadrukt ze dat patiënten niet opnieuw een bijsluiter lezen als ze het middel al jaren gebruiken. Artsen kunnen volgens haar beter letten op de dosis en bovendien kunnen bijwerkingen beter in kaart worden gebracht als Domperidon alleen op recept verkrijgbaar is. „Als je het aan een kind geeft, kan het in de dosering makkelijk fout gaan." Belangrijk is volgens haar dat de dosis is afgestemd op de grootte en stofwisseling van het kind. „Sommige kinderen met kanker kunnen niet zonder. Maar ik zou het mijn kinderen niet geven bij misselijkheid. Van mij krijgen ze warm water met citroen."

Johnson & Johnson benadrukt dat apothekers Domperidon niet zo maar mogen verkopen. Die moeten de gebruikers eerst vragen laten beantwoorden. Bovendien staat in de bijsluiter dat kinderen het medicijn niet mogen gebruiken zonder overleg met de huisarts.

Bij de Nederlandse geneesmiddelenwaakhond CBG barst in 2008 de discussie over het antibraakmiddel los. Binnen het college bestaat zoveel onenigheid dat de collegeleden er onderling niet uitkomen en besluiten te stemmen over de verkrijgbaarheid. Domperidon verdwijnt uit de schappen van de drogisterijen, maar blijft wel bij de apotheek te koop zonder bemoeienis van de arts.

Dat geldt tot op de dag van vandaag. Collegelid Fred Schobben, die tevens hoogleraar klinische farmacotherapie is: „Dit is echt een middel waar om het jaar iets om te doen is. Wij moeten steeds opnieuw afwegen of de baten voor patiënten opwegen tegen de risico's." Dat is precies wat in het onderzoek van de Europese geneesmiddelenwaakhond EMA anno 2013 opnieuw gebeurt. Schobben sluit niet uit dat die herbeoordeling tot nieuwe inzichten leidt. „Misschien moeten we besluiten hele groepen patiënten voor dit medicijn uit te sluiten, of het middel alleen op recept te laten gaan."

Onnodig, vindt Johnson & Johnson, die stelt dat de discussie 'op basis van feiten moet worden gevoerd'. Het bedrijf heeft opdracht gegeven een nieuwe studie uit te voeren naar het effect van Domperidon op het hart, rekening houdend met verschillende doses. Soons zegt niet te weten wie het onderzoek uitvoert.

6 Vandaag de dag nooit op de markt

Domperidon zou vandaag de dag volgens cardiologen en wetenschappers niet op de markt komen. Door scherpere eisen zouden medicijnen met deze mate van bijwerkingen op het hart waarschijnlijk niet door de ballotage heen komen. Sturkenboom: „Alle medicijnen moeten sinds midden jaren '90 worden getest op de effecten op het hart. Die regels zijn ingegaan nadat Domperidon op de markt kwam." Cardioloog Wilde valt haar bij: „Ik ben er zeker van dat het medicijn nu niet meer zou worden geregistreerd."

Het CBG zegt dat het nog maar de vraag is of Domperidon vandaag niet zou worden toegelaten. Beoordelaar Straus verklaart dat het middel in de jaren '70 uitgebreid is getest en dat medicijnen die eenmaal op de markt zijn, niet per se aan de modernste richtlijnen hoeven te voldoen. „Nieuw onderzoek start pas als een middel in opspraak is, zoals nu bij Domperidon."

Cardiologen vinden dat per patiënt een goede afweging gemaakt moet worden van de risico's. „Veel mensen zijn wel met Domperidon geholpen," aldus cardioloog Hanno Tan van het AMC. „Alleen nu kan iedereen dit middel slikken zonder dat er voldoende controle is op de veiligheid. We moeten energie steken in het filteren van patiënten die dit echt niet mogen hebben."

Hebt u ervaring met het middel domperidon?

Reageer: researchteam@ad.nl

Twitter: @ADResearchteam

'Veelgebruikt antibraakmiddel Domperidon zou nu niet meer op de markt mogen komen'

Miriam Sturkenboom

'Ik zou het mijn kinderen niet geven'

Onschuldige kwaal, fataal medicijn? AD/Algemeen Dagblad 30 maart 2013 zaterdag

Luc Hondeghem

'Toezichthouders hadden eerder moeten reageren'

LOAD-DATE: 29 March 2013

LANGUAGE: DUTCH; NEDERLANDS

GRAPHIC: Professor Miriam Sturkenboom van het Rotterdamse Erasmus Medisch Centrum deed onderzoek

naar het verband tussen Domperidon en hartfalen. 'Op het moment dat je een dosering gebruikt van meer dan 30 milligram per dag is de kans op plotselinge hartdood elf keer zo groot,' zegt ze. Foto Jacqueline de Haas |

PUBLICATION-TYPE: Krant

JOURNAL-CODE: ADNL

Copyright 2013 De Persgroep Nederland BV
All Rights Reserved