



VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE DE BEOORDELING VAN ERGOTDOPAMINEAGONISTEN

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beoordeling van de veiligheid van de ergotdopamineagonisten afgerond, een groep geneesmiddelen die voornamelijk voor de behandeling van de ziekte van Parkinson worden gebruikt. Bij de beoordeling werd vooral gekeken naar het risico op fibrose (bindweefselvorming in bepaalde lichaamsstructuren) bij patiënten die deze geneesmiddelen gedurende lange tijd gebruikten, met name cardiale fibrose (abnormale verdikking van de hartkleppen). Deze beoordeling werd uitgevoerd als gevolg van een verwijzing uit hoofde van artikel 31¹.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft geconcludeerd dat de vergunning voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen kan worden gehandhaafd. Er dienen echter wel beperkingen te worden ingevoerd voor de wijze waarop deze geneesmiddelen worden gebruikt, om het risico op het ontstaan van fibrose te verlagen.

Wat zijn ergotdopamineagonisten?

Ergotdopamineagonisten zijn een groep geneesmiddelen waartoe bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine, lisuride en pergolide behoren. Deze geneesmiddelen zijn al vele jaren in de handel verkrijgbaar en worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen. Ze worden ook gebruikt voor de behandeling van aandoeningen als hyperprolactinemie (hoge concentraties van het hormoon prolactine in het bloed) en prolactinoom (een niet-kwaadaardige tumor van de hypofyse, onderaan de hersenen), en ter voorkoming van zogsecretie (productie van moedermelk) en migraine. Alle vijf geneesmiddelen zijn goedgekeurd door regelgevende instanties in lidstaten.

Dopamineagonisten stimuleren hersen- en zenuwcellen op vergelijkbare wijze als dopamine, een boodschapperstof in het zenuwstelsel. De groep ergotdopamineagonisten of van ergotamine afgeleide dopamineagonisten wordt zo genoemd omdat deze middelen aanvankelijk werden gemaakt van een schimmel (moederkoren) die ergotamine produceert.

Waarom werden ergotdopamineagonisten beoordeeld?

Fibrose kan een aantal lichaamsstructuren aantasten, waaronder het hart, de longen en de buik. In geval van aantasting van de hartkleppen kunnen er problemen met de bloedstroom door het hart ontstaan, wat uiteindelijk kan leiden tot hartfalen (onvermogen van het hart om voldoende bloed door het lichaam te pompen). Het is al jaren bekend dat als bijwerking van ergotdopamineagonisten symptomen van fibrose kunnen ontstaan, vooral wanneer de geneesmiddelen gedurende lange tijd worden gebruikt. In twee, in wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerde studies waarbij echocardiografie (echografie van het hart) werd gebruikt, is aangetoond dat ruim voordat er symptomen optreden, al sprake kan zijn van fibrose van de hartkleppen. Dit wijst erop dat cardiale fibrose mogelijk veel vaker voorkomt dan eerder werd gedacht.

¹ Artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, verwijzing in het belang van de Gemeenschap.
7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

De regelgevende instanties op het gebied van geneesmiddelen in het Verenigd Koninkrijk hebben het CHMP daarom gevraagd om het risico op fibrose, waaronder cardiale fibrose, gerelateerd aan het gebruik van ergotdopamineagonisten te beoordelen.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP heeft alle beschikbare informatie over het risico op fibrose en hartkleproblemen bestudeerd die verkregen is uit klinische proeven, observationele onderzoeken (onderzoeken waarbij wordt gekeken naar de effecten van geneesmiddelen terwijl deze door patiënten worden gebruikt) en ‘spontane meldingen’ van bijwerkingen door patiënten of artsen aan de bedrijven die de geneesmiddelen maken, of aan gezondheidsinstanties.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Op grond van de beschikbare informatie is het CHMP tot de conclusie gekomen dat de handelsvergunningen voor de ergotdopamineagonisten kunnen worden gehandhaafd, maar dat de voorschrijfinformatie voor de geneesmiddelen dient te worden gewijzigd om het risico op fibrose te verlagen. Het CHMP heeft eveneens geconcludeerd dat het risico op fibrose, met inbegrip van fibrose van de hartkleppen, niet voor alle vijf geneesmiddelen in de klasse even hoog blijkt te zijn.

Het Comité stelde vast dat voor cabergoline en pergolide het risico op fibrose van de hartkleppen ruimschoots is aangetoond, dat de voorschrijfinformatie voor beide geneesmiddelen al contra-indicaties bevat dat patiënten met aanwijzingen voor hartkleproblemen deze middelen niet mogen gebruiken, en dat de geneesmiddelen alleen voor de ziekte van Parkinson mogen worden gebruikt bij patiënten die al met andere geneesmiddelen zijn behandeld of geen andere geneesmiddelen verdragen. Daarom heeft het CHMP aanbevolen in de voorschrijfinformatie voor deze twee geneesmiddelen het volgende op te nemen:

- een waarschuwing dat patiënten vóór aanvang van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling met behulp van echocardiografie moeten worden gecontroleerd op tekenen van fibrose;
- een verlaging van de maximale aanbevolen dosis naar 3 mg per dag;
- ‘cardiale fibrose’ als een ‘zeer vaak’ voorkomende bijwerking (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten die een van beide geneesmiddelen gebruiken).

Het CHMP heeft eveneens aanbevolen dat bedrijven die deze twee geneesmiddelen produceren, moeten onderzoeken hoe nauwgezet artsen zich aan de bijgewerkte voorschrijfinformatie houden en welke impact deze wijzigingen op de incidentie van fibrose van de hartkleppen hebben.

Er is daarentegen onvoldoende bewijs om vast te stellen of er sprake is van een verhoogd risico op fibrose van de hartkleppen bij patiënten die bromocriptine, dihydro-ergocryptine of lisuride gebruiken. Omdat een dergelijk risico echter niet geheel valt uit te sluiten, heeft het Comité aanbevolen om in de voorschrijfinformatie van deze geneesmiddelen waarschuwingen op te nemen over het mogelijke risico op fibrose bij patiënten die deze geneesmiddelen langdurig in hoge doses gebruiken. De dosis van bromocriptine moet bovendien worden beperkt tot 30 mg per dag.

Daarnaast heeft het CHMP aanbevolen om in de voorschrijfinformatie voor bromocriptine- of dihydro-ergocryptinebevattende geneesmiddelen een contra-indicatie voor patiënten met al bestaande hartkleproblemen op te nemen. Er was onvoldoende informatie beschikbaar om een vergelijkbare contra-indicatie voor lisuride te kunnen aanbevelen.

Het Comité stelde vast dat er een aannemelijk mechanisme is dat ervoor zorgt dat deze geneesmiddelen fibrose kunnen veroorzaken, namelijk activering van ‘5-HT_{2B}-receptoren’, wat leidt tot celdeling en bindweefselvorming, al kunnen er ook andere mechanismen bij betrokken zijn. Van de ergotdopamineagonisten activeren cabergoline en pergolide deze receptoren het sterkst, wat mogelijk een verklaring is voor het hogere risico op fibrose dat bij deze geneesmiddelen wordt waargenomen.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en voorschrijvers?

- Artsen dienen ergotdopamineagonisten voor te schrijven volgens de bijgewerkte voorschrijfinformatie.
- Ergotdopamineagonisten mogen niet worden gebruikt door patiënten die fibrose in het hart, de longen of de buik hebben gehad. De afwezigheid van fibrose in het hart dient te worden geverifieerd voordat de behandeling wordt gestart.
- Patiënten dienen gedurende de gehele behandeling te worden gecontroleerd op tekenen van fibrose in het hart en elders in het lichaam met behulp van bloedonderzoek of thoraxfoto's.
- Om het risico op cardiale fibrose te verlagen, mag aan patiënten per dag maximaal 3 mg pergolide of cabergoline, of 30 mg bromocriptine worden voorgeschreven.
- Patiënten of hun verzorgers die vragen hebben of zich zorgen maken, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.