

Hypnomidate® (etomidaat) en tromboflebitis

Introductie

Etomidaat is een *kort werkend intraveneus anaestheticum voor de inductie van algemene anesthesie*. Het verhoogt de binding van GABA op de GABA_A-receptor en stimuleert hierdoor de remmende werking van GABA op de signaaloverdracht. Etomidaat moet intraveneus toegediend worden. Het heeft geen analgetische werking [1]. In psychiatrie wordt etomidaat toegepast als hypnoticum bij ECT (elektroconvulsietherapie) bij patiënten met moeilijk opwekbare insulden [2]. In Nederland zijn er 2 geregistreerde preparaten van etomidaat: Etomidaat-Lipuro® 2 mg/ml emulsie [3] en Hypnomidate® 2 mg/ml oplossing [4]. Tromboflebitis (waaronder oppervlakkig en diepe veneuze trombose) wordt in de SmPC van Hypnomidate® vermeld als een bijwerking die met een onbekende frequentie kan optreden [4]. De SmPC van Etomidaat-Lipuro® vermeldt tromboflebitis niet als een mogelijke bijwerking [3].

Een tromboflebitis ontstaat door de vorming van een stolsel in een oppervlakkig bloedvat. Dit veroorzaakt een ontstekingsreactie rond het vat. De bovenliggende huid wordt hierdoor rood, warm, gezwollen en pijnlijk. Een stolsel kan zich vormen, zonder aanwijsbare oorzaak, maar soms zijn er wel duidelijke onderliggende oorzaken aan te wijzen [5].

Sinds het voorjaar van 2020 is er een tekort aan “Etomidaat-Lipuro® 2 mg/ml, emulsie voor injectie”, een van de 2 registraties met het actieve bestanddeel etomidaat. Wel wordt “Hypnomidate® oplossing voor injectie 2 mg/ml, oplossing voor injectie” geleverd, waardoor zorgverleners uit kunnen wijken naar dit product. Deze twee producten hebben weliswaar een verschillende vorm, maar zouden qua werkzaamheid en veiligheid uitwisselbaar moeten zijn.

Lareb casuïstiek

Bijwerkingencentrum Lareb ontving in periode 27 september tot 30 november 2021 drie meldingen van tromboflebitis na toedienen van Hypnomidate®. De meldingen zijn afkomstig van twee specialisten (psychiaters) uit hetzelfde ziekenhuis. Ze meldden dat de klachten ontstonden na overstap op Hypnomidate® door leveringsproblemen van Etomidate Lipuro®.

Tabel 1. Meldingen tromboflebitis na toedienen van Hypnomidate®

ID Sex, Leeftijd Melder	Preparaat Dosering Indicatie	Co-medicatie	Bijwerking (MedDRA)	Latentietijd Uitkomst	Melddatum
NL-LRB-00695117 M, 30-40 jaar Specialist	Hypnomidate Injvlst mg/ml Ampul 10MI Sedatie		Therapeutic response unexpected with drug substitution Thrombophlebitis arm	3 uur Herstellend	04-10-2021
NL-LRB-00689107 V, 40-50 jaar Specialist	Hypnomidate Injvlst 2mg/ml Ampul 10MI Sedatie	Suxamethonium Lorazepam Ethinylestradiol/L evonorgestrel Venlafaxine Colecalciferol Melatonine	Therapeutic response unexpected with drug substitution Thrombophlebitis arm Deep venous thrombosis arm	3 uur Herstellend	27-09-2021
NL-LRB-00722926* V, 40-50 jaar Specialist	Hypnomidate Injvlst 2mg/ml Ampul 10MI Sedatie	Suxamethonium Injvlst 50Mg/MI (Dihcl Im/lv), Lidocaine Injvlst	Therapeutic response unexpected with drug substitution Thrombophlebitis arm	Onbekend Niet hersteld	30-11-2021

*Meerdere (ten minste 4) patiënten die in de afgelopen weken met (Hypnomidate® zijn behandeld hebben dezelfde complicatie (tromboflebitis) ontwikkeld.

Tabel 2. Productinformatie Hypnomidate®

Ingrediënt [4]	mg/ml	mg/l	MM* (g/mol) [5]
etomidaat	2	2000	244.29
propyleenglycol	364	364000	76.09
water voor injectie	ad10ml		

*MM=molaire massa

Etomidaat Lipuro® is een emulsie en bevat geen propyleenglycol

Tabel 3. Productinformatie Etomidaat Lipuro® [3]

Ingrediënt per ampul (10ml)	mg /10ml
etomidaat	20

sojaboonolie, gerafineerd	1
natriumoleaat	0.23
lecithine	
glycerol	
triglyceriden middellange keten	
water gezuiverd	

Mogelijk mechanisme

Etomidaat is slecht oplosbaar in water. Daarom wordt bij Hypnomidate® een oplossing in propyleenglycol gemaakt. Deze oplossing heeft osmolariteit van 4792 mOsm en is hyperosmolair vergeleken met normale serumosmolaliteit (279-300mOsm). De osmolaliteit van etomidaat bereid in propyleenglycol lijkt een cruciale rol te spelen bij het veroorzaken van flebitis door direct letsel aan vasculair endotheel [7-10].

Conclusie

Hypnomidate® oplossing is hyperosmolair vergeleken met normale serumosmolariteit (279-300mOsm). Dit kan bijdragen aan het ontstaan van pijn en tromboflebitis, terwijl etomidaat in lipide-emulsie dat niet doet.

Bronnen:

1. Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/etomidaat>
2. Electroconvulsietherapie (ECT). https://richtlijnen database.nl/richtlijn/electroconvulsietherapie_ect/anesthesiologische_zorg_bij_ect/inductie_medicatie_hypnotica_bij_ect.html; geraadpleegd 16-03-2022
3. SmPC Etomidaat Lipuro. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h19122_smpc.pdf
4. SmPC Hypnomidate. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h07487_smpc.pdf
5. <https://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/tromboflebitis.htm>
6. National Library of Medicine PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. Kosarek L, Hart SR, Schultz L, Digiovanni N. Increase in venous complications associated with etomidate use during a propofol shortage: an example of clinically important adverse effects related to drug substitution. Ochsner J. 2011 Summer;11(2):143-6. PMID: 21734854; PMCID: PMC3119219.
8. Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, Kugler A, Hoernecke R, Beger-Hintzen H. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. Anesth Analg. 1994;79(5):933-939.
9. Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects; Br J Anaesth. 1999;83(3):464-466
10. Zacharias M, Clarke RS, Dundee JW, Johnston SB. Venous sequelae following etomidate. Br J Anaesth. 1979;51(8):779-783.].

This signal has been raised on March 17, 2022. It is possible that in the meantime other information became available. For the latest information, including the official SmPC's, please refer to website of the MEB www.cbq-meb.nl