

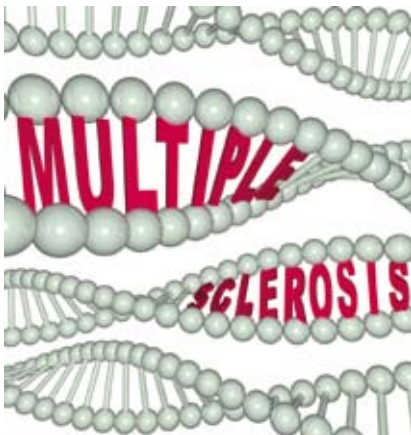
Voorschrift onder de loep

Fampridine of 4-aminopyridine: een weesgeneesmiddel in de magistrale bereiding

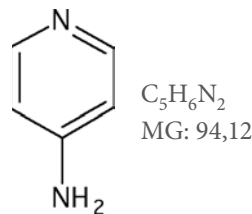
De apotheker moet soms capsules bereiden op basis van 4-aminopyridine. Welke zijn de farmacologische eigenschappen van dit geneesmiddel? Wat is zijn therapeutische waarde? De gebruikelijke dosering, de nevenwerkingen en de risico's verbonden aan een overdosering vragen hier om de aandacht van de apotheker.

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Fampridine (4-aminopyridine of 4-AP, CAS: 000504-24-5) versterkt presynaptisch de vrijgave van acetylcholine¹. Het blokkeert de kaliumkanalen ter hoogte van de zenuwbanen (en speelt een rol in het behoud van de actiepotentiaal in de beschadigde zones)¹. Het verbetert de prikkelgeleiding in zenuwbanen waarvan de myelineschede beschadigd is¹.



In bepaalde klinische studies werd 4-aminopyridine gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose*, met als doel het verbeteren van de geleiding in de gedemyeliniseerde zenuwbanen.



Fampridine

THERAPEUTISCHE INDICATIES

Hoewel 4-aminopyridine zijn therapeutisch potentieel voor diverse aandoeningen heeft bewezen, is het gebruik ervan omwille van zijn toxiciteit beperkt gebleven². Bovendien zijn de klinische studies beperkt en ging het steeds om een klein aantal patiënten².

- In bepaalde klinische studies werd 4-aminopyridine gebruikt voor de behandeling van **multiple sclerose***, met als doel het verbeteren van de geleiding in de gedemyeliniseerde zenuwbanen³. In sommige van deze studies werden functionele verbeteringen (handigheid, stappen, gezichtsvermogen)

waargenomen³. Een systematische review kon daarentegen geen uitsluitsel geven over de gebruiksveiligheid en de doeltreffendheid van 4-aminopyridine voor de behandeling van multiple sclerose^{3,4}.

**Multiple sclerose is een aandoening van het centraal zenuwstelsel gekenmerkt door het optreden, om een nog onbekende reden, van verspreide plaques van demyelinisatie in de hersenen en het ruggenmerg. De ziekte uit zich in symptomen van visuele (oogzenuwontsteking met een verminderde gezichtsscherpte, oculomotorische paralyse), sensibele (paresthesiën met tintelende en kriebelende gevoelens,...), motorische (deficiëntie, spasticiteit) en cerebellaire aard (evenwichts- en coördinatiestoornissen). Het ziekteverloop vertoont periodes van opstoten afgewisseld door periodes van remissie⁵.*

- Andere studies handelden over het gebruik van 4-aminopyridine voor bepaalde **beschadigingen aan het ruggenmerg**². Meer onderzoek is vereist om de plaats van dit geneesmiddel voor deze indicatie te bepalen².
- 4-aminopyridine kreeg in de Verenigde Staten het statuut van weesgeneesmiddel (Ampydin[®])⁵ voor de behandeling van het syndroom van Guillain-Barré⁶.

** Het syndroom van Guillain-Barré is een inflammatoire en demyeliniserende aandoening gekenmerkt door een aantasting van de ruggenmergwortels, waarvan de oorzaak onbekend is⁵.*

- 4-aminopyridine is gebruikt in klinische studies in de behandeling van myasthenia gravis, botulisme en bij het syndroom van Eaton-Lambert*, maar door zijn toxiciteit is het gebruik ervan beperkt gebleven. Voor deze indicaties is 4-aminopyridine vervangen door het minder toxische 3,4-diaminopyridine¹. 3,4-diaminopyridine blokkeert de kaliumkanalen in de zenuw krachtiger dan 4-aminopyridine¹, maar is anderzijds hydrofieler dan 4-aminopyridine en passeert hierdoor minder goed de bloedschermbarrière¹. Verschillen in effectiviteit en ongewenste effecten zijn hier allicht het gevolg van². Bij multiple sclerose lijkt 3,4-diaminopyridine het krachtverlies in de benen te verminderen, maar de dosering die hiervoor nodig is, veroorzaakt bij de meeste patiënten bijwerkingen zoals paresthesiën en buikpijn¹.

* Het syndroom van Eaton-Lambert is een zeldzaam paraneoplastisch (met kanker geassocieerd) syndroom, gelijkend op myasthenia. Het wordt gekenmerkt door een spierzwakte van de ledematen, veroorzaakt door een probleem ter hoogte van de spierjunctie⁵.

POSOLOGIE

- **Multiple sclerose:**
- 1. Volgens een Amerikaanse bron²: in een studie werd aan volwassenen een orale dosis van 10-50 mg per dag in 2 tot 4 giften toegediend². Deze studie citeert een maximale dosis van 0,5 mg/kg/dag². De patiënten kregen aanvankelijk 10 tot 15 mg per dag (in 2 tot 4 giften), gevolgd door een geleidelijke verhoging van de dosis gebaseerd op de klinische respons en de ongewenste effecten. Na 12 weken behandeling bedroeg de gemiddelde dosis 31 mg per dag².

2. Volgens een Nederlandse bron¹:
 - oraal: volwassenen: 20-40 mg per dag in 4 giften.
 - *Ruggenmergbeschadiging*: Oraal: volwassenen: 30 mg per dag¹.

NEVENWERKINGEN

- **Centraal zenuwstelsel:**
- 1. Convulsies: 4-aminopyridine kan convulsies uitlokken. Convulsies kunnen optreden bij dosissen hoger dan 1-1,5 mg/kg/dag (orale toediening)¹.
- 2. De nevenwerkingen op het centrale zenuwstelsel zijn tamelijk frequent en bevatten: slapeloosheid, paresthesiën (perioraal of van de extremiteiten), versuftheid, duizeligheid, angstgevoelens, etc². Deze effecten zijn dosisafhankelijk en komen vaker voor bij dosissen hoger dan 0,5 mg/kg/dag. Episodes van acute verwardheid kunnen optreden bij hoge dosissen van 4-aminopyridine (van meer dan 1,5 mg/kg/dag)².
- **Gastro-intestinaal:** misselijkheid, braken, droge mond en abdominale pijn².
- **Cardiovasculair:** de orale toediening van toxische dosissen veroorzaakt hartritme stoornissen, hartgeleidingsstoornissen en maligne hypertensie^{1,2}. De nevenwerkingen van 4-aminopyridine (vooral de convulsies) beperken het gebruik ervan.

CONTRA-INDICATIES

- Overgevoeligheid voor 4-aminopyridine of 3,4-diaminopyridine².

VOORZORGEN²

- Antecedenten van convulsies of andere neurologische afwijkingen.
- Hypertensie of antecedenten van hartritme stoornissen of hartgeleidingsstoornissen.
- Renale insufficiëntie (dosisaanpassing). ■

Centrum voor Farmaceutische Informatie – CWOA (www.apb.be)

BELANGRIJKE OPMERKINGEN

- Zowel 4-aminopyridine (= fampridine), als 3,4-diaminopyridine zijn in België beschikbaar. Controleer dus steeds of u de juiste grondstof hebt aangeschaft.
- Zoals voor iedere grondstof die in de officina gebruikt wordt, dient de apotheker, alvorens ieder gebruik ervan, te verifiëren of deze conform is aan de door de wet vastgelegde criteria. Voor een magistrale bereiding (bereiding op medisch voorschrift) betekent dit onder andere dat de apotheker enkel grondstoffen mag gebruiken die ofwel een autorisatienummer dragen, ofwel vergezeld zijn van een analysecertificaat afgeleverd door een erkend laboratorium. Voor meer informatie over de wetgeving van farmaceutische grondstoffen: zie de APB-website.⁷

Referenties

1. WINAp. Informatorium Medicamentorum, 's-Gravenhage, KNMP 2007.
2. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 20/09/2007).
3. Martindale Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado.
4. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. Cochrane Database Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD001330.
5. Dictionnaire des maladies à l'usage des professions de santé. C. Prudhomme, J-F D'Ivernois, 3^e édition, Maloine, 2004.
6. Orphanet, databank voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen [Internet] [geraadpleegd op 08/02/2008]. Beschikbaar op: <http://www.orpha.net>
7. Huyghebaert C. Grondstoffen gebruikt in magistrale en officinale bereidingen. Een opfrissing van de wetgeving. [Internet] Brussel: APB, 2009. Beschikbaar op: <http://www.apb.be/Content/Default.asp?PageName=openfile&LanguageCode=NL&DocRef=2009-00001196>