

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Oktober 2013
Volume 40
Nummer 9

Vasoconstrictoren bij neuscongestie
> **blz. 74**

Rationeel gebruik van antibiotica bij
acute luchtweginfecties in de eerste lijn
> **blz. 76**

Het Europees Geneesmiddelenbureau
beperkt het gebruik van metoclopramide
> **blz. 78**

Flash: IUD op basis van levonorgestrel
bij idiopathische menorrhagie
> **blz. 79**

Recente informatie
augustus-september 2013:
brentuximab vedotine, crizotinib,
methyleenblauw, ulipristal, tetrazepam,
polysaccharidevaccin tegen
meningokokken van serogroepen
A, C, W en Y, melperon, pegaptanib
> **blz. 80**

Geneesmiddelenbewaking: beperking
van het gebruik van codeïne als
analgeticum bij kinderen
> **blz. 81**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Neuscongestie en dyspepsie zijn meestal banale klachten waarbij een eventuele medicamenteuze behandeling zeer veilig moet zijn, wil men een goede risico-batenverhouding hebben. Sommige middelen zijn dan zeker niet te verantwoorden bij kwetsbare patiënten. Daarom wordt in deze Folia aandacht geschonken aan de ongewenste effecten van een aantal van de middelen die voor verlichting van deze klachten in aanmerking komen, en wordt aangegeven bij welke patiënten men extra voorzichtig moet zijn.

Naar jaarlijkse gewoonte wordt in de Folia van oktober aandacht geschonken aan het gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. In dit nummer wordt de focus gelegd op het al te frequent gebruik van antibiotica bij de hoestende patiënt. Het is voor patiënt en arts belangrijk te weten dat hoest die veroorzaakt wordt door een acute luchtweginfectie van virale oorsprong, vaak meer dan 14 dagen duurt zonder dat er een bacteriële component aanwezig is die met antibiotica moet worden behandeld. In deze Folia wordt verder ingegaan op de aandachtspunten die van belang zijn bij het opvolgen van de hoestende patiënt.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen

van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium;

postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

VASOCONSTRICTOREN BIJ NEUSCONGESTIE

Voor de symptomatische behandeling van neuscongestie worden soms vasoconstrictoren oraal of nasaal gegeven. Vooral de orale vasoconstrictoren dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt, omwille van potentieel ernstige cardiale en/of neurologische ongewenste effecten. Bij nasale toediening stelt voornamelijk het chronisch gebruik problemen, met risico van rhinitis medicamentosa en overdosering. Daarnaast is in het algemeen voorzichtigheid geboden bij kinderen, ouderen, cardiovasculair belaste personen en tijdens de zwangerschap. Associatiepreparaten hebben, behalve bij bepaalde patiënten met allergische rhinitis, een negatieve risico-batenverhouding.

Vasoconstrictoren zijn sympathicomimetisch. Cardiovasculaire ongewenste effecten zoals hypertensie en tachycardie, met eventueel angina pectoris, cerebrovasculair accident en myocardischemie kunnen optreden, vooral bij overdosering. Ook ernstige ongewenste neurologische effecten zijn beschreven, o.a. agitatie, convulsies, hallucinaties en angsttoestanden. In 2011 werden in Frankrijk 15 gevallen van ernstige ongewenste effecten gerapporteerd ten gevolge van gebruik van orale of nasale vasoconstrictoren. In een kwart van deze casussen was er sprake van langdurig gebruik, overschrijding van de maximale posologie, of niet respecteren van de contra-indicaties. In België zijn sommige orale en nasale vasoconstrictoren vrij te verkrijgen; andere preparaten zijn te verkrijgen op schriftelijke aanvraag van de patiënt; uitzondering is de associatie van tramazoline met dexamethason (Dexa Rhinospray®), die enkel op voorschrift te verkrijgen is.

Orale vasoconstrictoren

Orale vasoconstrictoren (pseudo-efedrine, fenylefrine) hebben een minder gunstige risico-batenverhouding dan wanneer ze langs nasale weg worden toegediend. Er kunnen zelfs bij therapeutische doses cardiovasculaire en neurologische ongewenste effecten optreden, soms met ernstig ver-

loop. In zeldzame gevallen werd het reversibele cerebraal vasoconstrictiesyndroom beschreven na het gebruik van pseudo-efedrine [zie Folia januari 2013].

Vooral bij ouderen is grote voorzichtigheid met deze preparaten aangewezen; bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn ze gecontra-indiceerd. Ze zijn eveneens gecontra-indiceerd in geval van hartritmestoornissen, ernstige hypertensie, ischemische hartziekten en antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen. Pseudo-efedrine is tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd omwille van vermoeden van teratogeniteit; pseudo-efedrine en fenylefrine hebben een alfa-adrenerge werking en worden tijdens de ganse zwangerschap afgeraden wegens risico op verminderde utero-placentaire bloedvoorziening, tachycardie en prikkelbaarheid bij de foetus.

De associatiepreparaten met H₁-antihistaminica hebben alleen zin indien de neuscongestie berust op een allergische aandoening [zie Transparantiefiche "Hooikoorts"] en men dient rekening te houden met de anticholinerge en sedatieve (dit laatste vooral bij difenylpyraline, chloorfenamine) effecten van de H₁-antihistaminica. De associatie van pseudo-efedrine met paracetamol is niet rationeel.

Nasale vasoconstrictoren

Ook voor nasale vasoconstrictoren (efedrine, fenylefrine, nafazoline, oxymetazoline, tramazoline, xylometazoline) bestaat, vooral bij kinderen, een risico van systemische ongewenste effecten. Deze preparaten mogen niet frequent en vooral niet langdurig gebruikt worden (maximaal 5 dagen) omwille van rebound neuscongestie bij het onderbreken, en risico van rhinitis medicamentosa. De symptomen zijn bij rhinitis medicamentosa bij normale dosering niet meer onder controle waardoor er risico is van overdosering op lange termijn.

Nasale vormen van efedrine, fenylefrine, nafazoline en tramazoline zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 7 jaar omwille van hun nauwe therapeutisch-toxische marge [zie Folia maart 2013]. Voor baby's en kinderen jonger dan 7 jaar wordt aanbevolen om, indien een vasoconstrictor echt noodzakelijk is, de baby- en pediatrische nasale vormen van xylometazoline en oxymetazoline te gebruiken, gezien met deze actieve bestanddelen tot op heden geen ernstige ongewenste effecten werden gemeld. Bij patiënten uit deze leeftijdscategorie dient men goed te waken over de maximale posologie. Over het gebruik van nasale vasoconstrictoren tijdens de zwangerschap bestaat geen consensus. Dierexperimenten laten geen teratogene of andere schadelijke effecten vermoeden, maar bij de mens zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om veilig gebruik te garanderen tijdens het eerste trimester. Alhoewel de incidentie van het optreden van systemische ongewenste effecten vermoedelijk laag is bij nasale preparaten, verdient het de aanbeveling om nasale vasoconstrictoren tijdens de zwangerschap met terughoudendheid te gebruiken wanneer de utero-placentaire functie reeds in het gedrang is.

Bij normale utero-placentaire functie wordt occasioneel gebruik als veilig beschouwd. De associaties van een nasale vasoconstrictor met lokale antibiotica, of met corticosteroïden zijn af te raden. Bij het nasale associatiepreparaat xylometazoline + ipratropiumbromide (Otrivine Duo®), dient men bedacht te zijn op ongewenste effecten van anticholinerge aard. In de laatste 3 jaar werden voor deze associatie immers 7 gevallen van ernstige ongewenste effecten (voornamelijk urineretentie, visusstoornissen, tachycardie en abdominale last) gemeld aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Het preparaat is gecontra-indiceerd bij patiënten jonger dan 18 jaar en patiënten waarbij anticholinergica gecontra-indiceerd zijn; extra voorzichtigheid is geboden bij ouderen [zie Inl.6.2.3. in het Repertorium].

Aanbevelingen

Rekening houdend met het risico van ongewenste effecten, kunnen volgende raadgevingen worden gegeven aan patiënten met neuscongestie. In eerste instantie wordt aanbevolen om de neus te spoelen met een zoutoplossing, voldoende water te drinken, het hoofdeinde van het bed te verhogen, irriterende rook te vermijden en de lucht in huis voldoende te verversen en te bevochtigen. Indien toch een vasoconstrictor wordt overwogen, is het belangrijk om de contra-indicaties te respecteren. Nasale vormen zijn te verkiezen boven orale. Voor kinderen worden aangepaste laaggedoseerde (pediatrische) neussprays gebruikt op basis van xylometazoline of oxymetazoline. Daarnaast tracht men het gebruik te beperken, zowel in duur (maximaal 5 dagen) als in frequentie (bv. eventueel alleen voor het slapengaan) en de maximale posologie mag

niet overschreden worden. Het gebruik van doseersprays die een gekende hoeveelheid vrijgeven is te verkiezen boven niet-gedoseerde neusdruppels. Wanneer toch een langdurige behandeling moet worden ingesteld, bv. in geval van seizoensgebonden allergische rhinitis, kan het gunstiger zijn om zo snel mogelijk te starten met

nasale corticosteroiden, bv. één week voor de kritieke periode [zie Transparantiefiche "Hooikoorts"].

Nota

De specialiteitsnamen en de referentielijst kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

Zoals elk jaar wordt in het Folia-nummer van oktober aandacht besteed aan het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties, en dit gebaseerd op recente publicaties. In dit artikel wordt aandacht besteed aan de plaats van antibiotica bij de aanpak van acute hoest, en aan de cardiovasculaire toxiciteit van macroliden.

Een goede informatiebron over de plaats van antibiotica bij aandoeningen in de ambulante praktijk is de "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk", uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* of BAPCOC) waarvan de derde editie beschikbaar is via www.bapcoc-ambulatorycare.be

Acute hoest

Zoals reeds vroeger vermeld, is acute hoest op zich geen indicatie voor antibioticabehandeling, behalve wanneer de hoest een symptoom is van een lage luchtweginfectie. Hoewel de sensibiliseringscampagnes voor het grote publiek en de voorschrijvers, die sedert meerdere jaren georganiseerd worden door BAPCOC, geleid hebben tot een vermindering van het gebruik van antibiotica

in de ambulante praktijk, worden deze nog te veel gebruikt, vooral bij acute hoest, en kunnen ze leiden tot ongewenste effecten en het optreden van resistentie. De auteurs van een recent verschenen artikel stellen dat overmatig gebruik van antibiotica bij acute hoest onder andere zou kunnen verklaard worden door de discrepantie tussen enerzijds de verwachtingen van de patiënt die hoopt na enkele dagen genezen te zijn, en anderzijds de natuurlijke evolutie van de hoest die volgens de literatuurgegevens gemiddeld gedurende 18 dagen aanhoudt in afwezigheid van behandeling¹. Het is dus belangrijk aan de patiënt uit te leggen dat een hoest die 2 à 3 weken duurt, niet verontrustend is, en dat antibioticabehandeling slechts moet overwogen worden bij verergering van de algemene toestand of bij alarmsymptomen zoals hoge koorts of optreden van dyspneu. Persisterende hoest na een acute infectie van de bovenste luchtwegen is meestal te wijten aan postnasale drip of aan bronchiale hyperreactiviteit. Voor de symptomatische behandeling van postnasale drip wordt verwezen naar het artikel over goed gebruik van vasoconstrictoren in ditzelfde Folia-nummer en naar het artikel over geneesmiddelen tegen

1 *Ann Fam Med* 2013;11:5-13 (doi:10.1370/afm.1430)

hoest en verkoudheid in de Folia van maart 2013. De studies over het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij hoest veroorzaakt door bronchiale hyperreactiviteit, zijn heterogeen, en de resultaten zijn uiteenlopend². Bij hoest die persisteert (> 3 weken) na een acute infectie van de bovenste luchtwegen bij volwassenen of adolescenten moet ook gedacht worden aan kinkhoest, een infectie door *Bordetella pertussis* waarvan de incidentie de laatste jaren toeneemt [zie Folia februari 2013]. Volgens BAPCOC heeft de toediening van antibiotica weinig invloed op de evolutie van kinkhoest, maar kunnen antibiotica nuttig zijn om overdracht van de infectie te voorkomen. Azithromycine (volwassene: 500 mg per dag in 1 dosis gedurende 3 dagen; kind: 10 mg/kg per dag in 1 dosis gedurende 3 dagen) is hierbij de eerstekeuzebehandeling. In geval van hoest die langer dan 3 weken aanhoudt bij een volwassene ouder dan 40 jaar, moet ook gedacht worden aan een maligne aandoening.

Onzekerheid in verband met het cardiovasculaire risico van macroliden

De macroliden zijn zelden eerstekeuzemiddelen bij de empirische behandeling van luchtweginfecties. Volgens de BAPCOC-aanbevelingen is het gebruik van macroliden enkel gerechtvaardigd wanneer antibioticabehandeling nodig is bij bepaalde luchtweginfecties bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie, bij vermoeden van atypische pneumonie, en in bepaalde specifieke indicaties zoals kinkhoest, *H.pylori*-eradicatie of urogenitale infecties door *Chlamydia trachomatis*.

Verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes* en plotse dood werd beschreven met een aantal macroliden, vooral met erythromycine (vooral bij te snelle intraveneuze toediening) en met clarithromycine. Voor de risicofactoren en de te nemen voorzorgen om dit risico te verminderen, wordt verwezen naar de Folia van november 2012 en naar Inl.6.2.2. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Op basis van meerdere observationele studies is gesuggereerd dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kan verhoogd zijn bij patiënten behandeld met clarithromycine of azithromycine ten opzichte van patiënten die geen antibiotica kregen of die behandeld waren met amoxicilline^{3,4} [zie ook bericht van 24/05/12 in de rubriek “Goed om te weten” op onze website]. In een andere recent verschenen cohortstudie ging het gebruik van azithromycine in een algemene populatie van patiënten jonger dan 64 jaar niet gepaard met een verhoging van de cardiovasculaire mortaliteit⁵. Deze uiteenlopende resultaten kunnen waarschijnlijk verklaard worden door de heterogeniteit van de studies, vooral in verband met de karakteristieken (o.a. het cardiovasculair risico) van de onderzoekspopulatie. Dergelijke observationele gegevens laten geen conclusies toe over de mogelijkheid van een verhoogd cardiovasculair risico met macroliden. In afwachting van bijkomende gegevens wordt aanbevolen om zich te houden aan de goed gedefinieerde indicaties van de macroliden, en om macroliden met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten.

2 *Cochrane database Syst Rev.* 2013;3:CD009305 (doi:10.1002/14651858.CD009305.pub2)

3 *N Engl J Med* 2012;366:1881-90 (doi:10.1056/NEJMoa1003833)

4 *Brit Med J* 2013;346:f1235 (doi:10.1136/bmj.f1235)

5 *N Engl J Med* 2013;368:1704-12(doi: 10.1056/NEJMoa1300799)

HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU BEPERKT HET GEBRUIK VAN METOCLOPRAMIDE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 06/08/13]

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) startte in december 2011 een evaluatie van de geneesmiddelen op basis van metoclopramide (Primperan® en andere specialiteitsnamen). Het EMA heeft op 26 juli 2013 de resultaten van haar analyse bekendgemaakt¹.

Er is met metoclopramide enerzijds een risico van ernstige neurologische ongewenste effecten (acute extrapyramidale symptomen, vooral bij kinderen en ouderen; tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik, vooral bij ouderen) en van ernstige cardiale ongewenste effecten (vooral bij intraveneuze toediening, o.a. ernstige bradycardie). Anderzijds ontbreekt voor de indicaties die een langdurige behandeling vereisen (o.a. gastroparese, dyspepsie, gastro-oesofagale reflux) overtuigend bewijs van werkzaamheid. Het EMA raadt daarom het volgende aan.

- De behandelingsduur met metoclopramide moet beperkt worden tot maximum 5 dagen (vroeger 3 maanden); het mag niet gebruikt worden voor chronische ziektebeelden zoals gastroparese, dyspepsie of gastro-oesofagale reflux.
- Bij volwassenen blijft het middel aangewezen voor de behandeling van nausea en braken (ook bv. in het kader van een migraineaanval),

en voor de preventie van nausea en braken postoperatief of ten gevolge van radiotherapie of chemotherapie

- Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (dit is reeds het geval in België). Bij oudere kinderen mag metoclopramide enkel nog gebruikt worden als tweede keuze ter behandeling van postoperatieve nausea en braken, en ter preventie van nausea en braken door chemotherapie.
- De maximale dosis bij volwassenen is 10 mg 3 maal daags; bij kinderen mag de dosis van 0,1-0,15 mg/kg lichaamsgewicht 3 maal daags niet overschreden worden.
- Voorzichtigheid is geboden, zeker in geval van intraveneuze toediening, bij personen met verhoogd risico van cardiovasculaire ongewenste effecten zoals ouderen of personen met bradycardie.

Dit advies moet nog bekrachtigd worden door de Europese Commissie, waarna het bindend is voor alle lidstaten van de Europese Unie.

Commentaar van de redactie

- Het is een goede zaak dat de risicobatenverhouding van een middel voor banale klachten zoals dyspepsie, kritisch wordt bekeken.

1 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- De beperkingen opgelegd door het EMA confronteren de voorschrijver echter ook met een aantal problemen. Zo is het momenteel niet duidelijk wat de aanpak moet worden van gastroparese, een ernstige chronische pathologie waarvoor metoclopramide zowat het enige beschikbare middel was (zij

het niet sterk onderbouwd). Ook bij ernstig zwangerschapsbraken dat een medicamenteuze behandeling vereist, wordt metoclopramide als een eerstekeuzemiddel beschouwd [zie Folia maart 2012]; het EMA heeft zich niet uitgesproken over het gebruik van metoclopramide bij zwangerschapsbraken.

Flash

- Het **intra-uteriene device (IUD) op basis van levonorgestrel** (Mirena®) wordt in het algemeen voorgesteld als eerste keuze bij **idiopathische menorrhagie** wanneer er geen kindervens is [zie Folia mei 2011]. Tot hier toe waren er echter slechts beperkte gegevens, afkomstig uit kleinschalige en kortdurende studies waarbij een gunstig effect op de menstruele bloeding aangetoond werd. De hoeveelheid bloedverlies correleert niet altijd met de hinder die de patiënte ervaart en met de impact op de levenskwaliteit. In een recent verschenen grootschalige gecontroleerde, gerandomiseerde studie met een duur van 2 jaar bij 571 vrouwen met klachten van menorrhagie (niet gebonden aan een endocavitair afwijking) werd het IUD op basis van levonorgestrel vergeleken met andere klassiek gebruikte medicamenteuze behandelingen (tranexaminezuur, NSAID's, oestroprogestagene associatie langs orale weg of progestageen langs orale weg). Het

primair eindpunt was de door de patiënte gerapporteerde MMAS-score (*Menorrhagia Multi-Attribute Scale*) op een schaal van 0 tot 100, die toelaat de impact van de menorrhagie op de levenskwaliteit te evalueren. De resultaten wijzen op een gunstiger effect op de levenskwaliteit van het IUD op basis van levonorgestrel ten opzichte van de andere behandelingen (32,7 versus 21,4/100 punten). Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen wat betreft het risico van ernstige ongewenste effecten of de nood voor chirurgische ingreep. Deze nieuwe gegevens versterken dus de plaats van het IUD op basis van levonorgestrel als eerstekeuzebehandeling bij idiopathische menorrhagie. [*New Engl J Med* 2013;368:128-37 (doi:10.1056/NEJMoa1204724) met editoriaal in *New Engl J Med* 2013;368:184 (doi: 10.1056/NEJMe1214191), en een commentaar in *BMJ* 2013;346:f100 (doi :10.1136/bmj.f100)].

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Brentuximab vedotine (Adcetris®▼)**; hoofdstuk 13.6.) is een antitumoraal middel op basis van een monoklonaal antilichaam dat het CD30-antigeen op het oppervlak van lymfocyten herkent en geconjugeerd is aan een microtubulaire inhibitor; bren-tuximab vedotine wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde lymfomen. De voornaamste ongewenste effecten zijn leuko-encefalopathie, perifere neuropathie, Stevens-johnsonsyndroom en hematologische stoornissen.

- **Crizotinib (Xalkori®▼)**; hoofdstuk 13.7.) is een proteïnekinase-inhibitor voorgesteld voor de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom. De voornaamste ongewenste effecten van crizotinib zijn een verlenging van het QT-interval, hepatotoxiciteit, interstitiële pneumonie, visusstoornissen en neuropathie.

- **Methyleenblauw (Methylthionium chloride Proveblue®▼)**; hoofdstuk 20.1.1.8.) is een antidotum voorgesteld voor de acute symptomatische behandeling van methemoglobinemie, een zeldzame hematologische stoornis die kan optreden na overdosering van bepaalde geneesmiddelen (bv. fenazopyridine, antibiotica van de sulfamidengroep, bepaalde lokale anesthetica zoals prilocaïne) of na intoxicatie door chemische producten (bv. intoxicatie door meststoffen, inhalatie van vluchtige nitrie-

ten of “poppers”). Het gebruik (traag i.v.) van methyleenblauw is voorbehouden voor hospitaalgebruik en voor noodsituaties. De voornaamste ongewenste effecten van methyleenblauw zijn anafylactische reacties, nausea, braken, precordiale pijn, hoofdpijn, vertigo, verwarring en blauwgroene verkleuring van de urine¹.

- **Ulipristal**, een selectieve progesteron-receptormodulator die reeds beschikbaar was voor noodanticonceptie (Ellaone®), wordt nu voorgesteld onder de specialiteitsnaam **Esmya®** (hoofdstuk 5.3.9.) voor de preoperatieve symptomatische behandeling van uteriene fibromen. De voornaamste ongewenste effecten van ulipristal zijn amenorroe en een verdikking van het endometrium, pijnlijke borsten en gastro-intestinale stoornissen. Ulipristal is een substraat van CYP3A4 met mogelijkheid van interacties (zie tabel Ib in de Inleiding van het Repertorium). De doeltreffendheid van ulipristal op bloedingen bij uteriene fibromen lijkt vergelijkbaar met deze van de gonadoreline-analoog leuproreline. Er zijn geen bewijzen dat een preoperatieve behandeling met ulipristal de operatieve risico's vermindert, en de ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend. De behandelingsduur mag niet meer dan 3 maanden bedragen².

- De specialiteiten op basis van **tetrazepam (Epsipam®)**, **Myolastan®**, **Tetrazepam**

1 *La Revue Prescrire* 2012 ; 32 :188

2 *La Revue Prescrire* 2013 ; 33 :488-92

pam EG®) die voorgesteld werden voor de adjuvante therapie van spiercontracturen zijn van de markt gehaald omwille van de negatief bevonden risico-batenverhouding [zie Folia juni 2013].

- **Mencevax®** (hoofdstuk 12.1.2.5.2.), het **polysaccharidevaccin tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y**, is van de markt gehaald. Twee geconjugeerde vaccins (Menveo®, Nimenrix®) met een iets meer uitgesproken immunogeen effect tegen bepaalde types

meningokokken en met een langere beschermingsduur zijn beschikbaar.

- Het antipsychoticum **Buronil®** op basis van **melperon** (een butyrofenon), is van de markt gehaald.

- De specialiteit **Macugen®** op basis van **pegaptanib**, die gebruikt werd bij de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), is van de markt gehaald. In verband met de geneesmiddelen gebruikt bij LMD, zie Folia januari 2013.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

BEPERKING VAN HET GEBRUIK VAN CODEÏNE ALS ANALGETICUM BIJ KINDEREN

Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) heeft recent de risico-batenverhouding van codeïne als analgeticum bij kinderen herzien¹. Aanleiding hiervoor is (1) de beschrijving in de literatuur van zes jonge kinderen met codeïne-intoxicatie (o.a. respiratoire depressie, waarvan drie met fatale afloop) die codeïne in therapeutische dosis hadden genomen voor de behandeling van pijn na tonsillectomie en/of adenoïdectomie omwille van slaapapneu, en (2) de daaropvolgende risicobeperkende maatregelen die in 2012 door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* waren genomen².

Het EMA beveelt i.v.m. codeïne bij pijn bij kinderen het volgende aan.

- Codeïne als analgeticum zou enkel mogen gebruikt worden bij kinderen vanaf 12 jaar, met name bij matige acute pijn

wanneer andere analgetica (bv. paracetamol, ibuprofen) onvoldoende doeltreffend zijn. Het EMA raadt volgende dosis aan: 30 tot 60 mg codeïnefosfaat (0,5 tot 1 mg/kg) om de 6 uur (max. 240 mg p.d) gedurende maximum 3 dagen. In België bestaat codeïne voor gebruik bij pijn enkel als combinatiepreparaat (codeïne + paracetamol; codeïne + paracetamol + coffeïne); in de SKP's van deze preparaten is gebruik vanaf de leeftijd van 15 jaar voorzien. Codeïnefosfaat kan ook magistraal worden voorgeschreven.

- Codeïne is af te raden bij kinderen met aandoeningen die de ademhaling kunnen bemoeilijken (bv. neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, luchtweginfecties). Codeïne is formeel gecontra-indiceerd tot de leeftijd van 18 jaar voor ge-

1 www.ema.europa.eu, klik "Document search", zoekterm: "codeïne" (documenten van 28/06/13 en 02/08/13)

2 *N Engl J Med* 2013;368:2155-7 (doi: 10/1056/NEJMp1302454)

bruik bij pijn na tonsillectomie en/of adenoïdectomie die gebeurde omwille van slaapapnoe.

Verder wordt codeïne gecontra-indiceerd bij alle patiënten (ook volwassenen) waarvan men weet dat ze *ultrarapid metabolizers* zijn voor CYP2D6 en bij alle vrouwen die borstvoeding geven. Het EMA spreekt zich verder niet uit over het gebruik van codeïne bij volwassenen. De SKP's van de codeïne-bevattende analgetische preparaten zullen in deze zin worden aangepast.

Achtergrond

- Codeïne is een prodrug die via CYP2D6 wordt omgezet tot morfine dat grotendeels verantwoordelijk is voor het analgetisch effect. Voor CYP2D6 is genetisch polymorfisme beschreven, wat betekent dat er binnen de bevolking meerdere varianten bestaan in het gen dat codeert voor CYP2D6: er zijn *poor metabolizers* (afwezig of defect gen), *rapid* - of *extensive* - *metabolizers* (meest frequente variant van het gen), *ultrarapid metabolizers* (met meerdere kopieën van het gen) en *intermediate metabolizers* (tussen *poor* en *rapid metabolizers*) [zie ook Folia augustus 2003]. Bij de *ultrarapid metabolizers* wordt codeïne meer en sneller omgezet tot morfine, met verhoogd risico van ongewenste effecten zoals respiratoire depressie. De meeste kinderen met codeïne-intoxicatie na inname van therapeutische doses, bij wie het genotype bekend was, bleken *rapid* of *ultrarapid metabolizers* te zijn. In de meeste

gevallen echter was het genotype voor CYP2D6 niet bekend, en in de praktijk is het onmogelijk om dit systematisch te bepalen. De prevalentie van *ultrarapid metabolizers* in verschillende bevolkingen wordt als volgt geschat: Afrikaans/Ethiopisch 29%, Afrikaans-Amerikaans 3,4 à 6,5%, Aziatisch 1,2 à 2%, blank 3,6 à 6,5%, Grieks 6%, Hongaars 1,9%, Noord-Europees 1 à 2%.

- Jonge leeftijd en aandoeningen die gepaard gaan met ademhalingsproblemen, in het bijzonder slaapapnoe, blijken een belangrijke risicofactor voor ernstige respiratoire problemen bij inname van codeïne.
- Meer dan 40 gevallen van respiratoire depressie zijn beschreven bij borstgevoede zuigelingen wiens moeder behandeld werd met codeïne. Een kind dat overleed werd beschreven in de literatuur; de moeder bleek een *ultrarapid metabolizer* te zijn [deze casus werd beschreven in de Folia van december 2006].

Nota

Deze veiligheidsmaatregelen genomen op Europees niveau komen bovenop de eerdere beslissing van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) om alle specialiteiten op basis van codeïne op voorschrift te plaatsen, dit in het kader van de herziening door het FAGG van de geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid [zie Folia maart 2013].

