

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2022

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Folcodine: aanpassing van de SKP in verband met het risico van misbruik en van kruisovergevoeligheid met curarisantia (neuromusculaire blokkers)

Folcodine, structureel verwant met de opioïden, is een centraalwerkend antitussivum dat al tientallen jaren wordt gebruikt. Het Europees Comité voor Geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) evalueerde de meest recente veiligheidsgegevens en besliste dat in de SKP's en bijsluiters van folcodine-bevattende geneesmiddelen het **risico van misbruik (*drug abuse*) en van kruisovergevoeligheid met neuromusculaire blokkers (curarisantia)** moet worden opgenomen.

- Er zijn tot nu toe wereldwijd 9 gevallen van **misbruik** geïdentificeerd (waarvan 7 gevallen met fatale afloop door overdosering). Het PRAC erkent dat het risico van afhankelijkheid met folcodine veel lager is dan met opioïden zoals codeïne en morfine. Het PRAC besluit evenwel dat misbruik van folcodine niet uit te sluiten is en dat voorzichtigheid geboden is bij personen met antecedenten van misbruik.



Het PRAC steunt onder meer op een publicatie¹ waarin de concentratie folcodine in het haar van twee patiënten lijkt te wijzen op herhaald misbruik van dit geneesmiddel in de maanden vóór het overlijden.

- Sommige gegevens die tot een tiental jaar teruggaan suggereren dat het gebruik van **folcodine het risico van overgevoeligheid voor curarisantia verhoogt door kruisreactie** en door stimulatie van de IgE-productie (zie mededeling van het FAGG, januari 2013). Twee recente publicaties versterken het vermoeden van dit risico (zie "**+ meer info**"). Het PRAC is van oordeel dat, op grond van de beschikbare informatie, kruisovergevoeligheid tussen folcodine en curarisantia niet uitgesloten kan worden, en dat de clinici aandacht moeten hebben voor dit risico bij het gebruik van curarisantia tijdens een chirurgische ingreep.



- De eerste publicatie² betreft een Australische retrospectieve studie die het percentage patiënten met IgE-antilichamen voor folcodine en voor morfine vergeleek bij patiënten die allergisch waren voor een neuromusculaire blokker (gemeten door een huidtest). De studie toonde dat bij patiënten met een verhouding folcodine/morfine IgE-antilichamen ≥ 2 , het percentage patiënten met positieve huidtest op succinylcholine (syn. suxamethonium) groter was dan bij een verhouding folcodine/morfine IgE-antilichamen ≤ 1 .
- De tweede publicatie³ betreft een Australische case-control studie die onder meer de invloed van folcodinegebruik op het risico van overgevoeligheid voor curarisantia wilde meten. "Cases" waren patiënten met een anafylactische reactie op een neuromusculaire blokker. "Controles" waren patiënten met een anafylactische reactie op cefazoline die vóór het optreden van de anafylactische reactie een neuromusculaire blokker hadden toegediend gekregen. Folcodinegebruik ging gepaard met een verhoogd risico van anafylactische reactie op curarisantia ten opzichte van geen folcodinegebruik (OR: 12,4; 95% BI: 3,61 - 42,9).

Commentaar van het BCFI

- Deze nieuwe veiligheidsgegevens bevestigen de **zeer beperkte plaats** van folcodine.
- De antitussiva op basis van codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorfine) werden, omwille van het risico van misbruik en afhankelijkheid, in 2013 voorschriftplichtig [zie Folia maart 2013]. Ook voor dextromethorfan (onder vorm van siroop) is reeds gewaarschuwd voor een risico van misbruik, vooral bij jonge adolescenten [zie Folia augustus 2019].
- De informatie van het Repertorium in verband met de plaatsbepaling van de antitussiva blijft geldig : *"Hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. Steeds moet gezocht worden naar de oorzaak van het hoesten; in de meerderheid van de gevallen is dit een zelflimiterende acute luchtweginfectie die spontaan gunstig evolueert."* en *"De werkzaamheid van antitussiva is onvoldoende onderbouwd, zowel bij*

kinderen als bij volwassenen. Codeïne, dextromethorfan en noscapine werden als antitussiva beperkt onderzocht. Over de andere antitussiva bestaan weinig tot geen gegevens."

Specifieke bronnen

- 1 Epain M, Cartiser N, Bévalot F, Fanton L. Toxicological detection of pholcodine in blood, urine and hair in three cases of fatal intoxication. *Forensic Sci Int.* 2021 Oct; 327:110975
- 2 Anderson J, Green S, Capon M, Krupowicz B, Li J, Fulton R, Fernando SL. Measurement of pholcodine-specific IgE in addition to morphine-specific IgE improves investigation of neuromuscular blocking agent anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2020 Dec;125(6):e450-e452
- 3 Sadleir PHM, Clarke RC, Goddard CE, Day C, Weightman W, Middleditch A, Platt PR. Relationship of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents, obesity, and pholcodine consumption: a case-control study. *Br J Anaesth.* 2021 May;126(5):940-948

Colofon

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).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.