

# Folia

Pharmaco-  
therapeutica

Tandartsen-  
editie



December 2013  
Volume 6  
Nummer 2

---

Rationeel gebruik van antibiotica  
bij acute luchtweginfecties in de  
eerste lijn: acute hoest

> **blz. 10**

---

Tandabces

> **blz. 11**

---

Vasoconstrictoren bij  
neuscongestie

> **blz. 12**

---

Langdurige behandeling van  
idiopathische diepe veneuze  
trombose met acetylsalicylzuur

> **blz. 14**

---

Beperking van het gebruik van  
codeïne als analgeticum bij  
kinderen

> **blz. 16**

---

Versterking van de  
geneesmiddelenbewaking in  
Europa

> **blz. 17**

---

---

## IN DIT NUMMER VAN DE FOLIA TANDARTSEN-EDITIE

In de behandeling en recidiepreventie van idiopathische diepe veneuze trombose heeft acetylsalicylzuur, in tegenstelling met wat men tot voor kort aannam, blijkbaar toch een beperkte en goed afgelijnde plaats. Dit blijkt uit enkele recente studies en wordt in deze Folia Tandartsen-editie toegelicht.

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 Tandartsen-editie 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.

In dit nummer van de Folia Tandartsen-editie wordt ook aandacht besteed aan 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.

De Folia Tandartsen-editie komt tot stand dankzij de medewerking van de leden van de Redactieraad Tandartsen. De drie hoofdredacteurs van het BCFI wensen hierbij de medewerkers van de redactie Tandartsen te danken voor hun commentaren gedurende het afgelopen jaar.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans, blok B, 1<sup>ste</sup> verdieping

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

B.C.F.I.

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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertoireorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertoireorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertoireorium)

##### 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, D. Boudry, R. Cauwels (Universiteit Gent), P.

Coessens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit

Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I.

Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten),

T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse

Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Valembois (Chambres Syndicales Dentaires),

J. Van Campen, E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor Tandheelkunde), R. Vander

Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire),

L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

---

De Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie worden uitgegeven onder 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 Tandartsen-editie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

---

## RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN: ACUTE HOEST

Acute hoest is 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 behandeling. 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<sup>1</sup>.

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 Tandartsen-nummer en naar het artikel over geneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid in de klassieke, maandelijkse Folia van maart 2013 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)). De studies over het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij hoest veroorzaakt door bronchiale hyperreactiviteit, zijn heterogeen, en de resultaten zijn uiteenlopend<sup>2</sup>. 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 voor *Bordetella pertussis* waarvan de incidentie de laatste jaren toeneemt [zie klassieke, maandelijkse Folia van februari 2013 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))]. 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.

---

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

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

Dit artikel herneemt de aanbevelingen over de antibioticabehandeling van tandabces zoals gepubliceerd in de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” (ook “Antibioticagids” genoemd), die uitgegeven wordt door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* of BAPCOC). De volledige Antibioticagids kan geraadpleegd worden via [www.bapcoc-ambulatorycare.be](http://www.bapcoc-ambulatorycare.be)

De gids bevat aanbevelingen voor de behandeling van een aantal infecties, gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur en gevalideerd voor toepassing in België door lokale experts. Bij de keuze voor een bepaalde antibioticumklasse zijn de infectiefocus, de vermoedelijke ziekteverwekker(s) en de geneesmiddelenanamnese belangrijk. Bij de keuze tussen verschillende moleculen met vergelijkbare werkzaamheid worden volgende criteria gehanteerd:

- a. werkingsspectrum (zo nauw mogelijk);
- b. ongewenste effecten;
- c. bekende lokale resistentiecijfers;
- d. verwachte therapietrouw;
- e. kostprijs.

Op basis hiervan wordt regelmatig gekozen voor één bepaalde molecule in plaats van een klasse van antibiotica.

De aanbevelingen over tandabces worden met toestemming van BAPCOC hier overgenomen.

### Indicaties en opmerkingen

De behandeling van tandabces is heel weinig onderzocht in studies van goede kwaliteit. De hierna vermelde aanbevelingen zijn alle van het niveau GRADE 2C, d.w.z. zwakke aanbevelingen, voornamelijk gebaseerd op observationele studies of casestudies, aangevuld door de opinie van experts uit het domein.

De primaire behandeling van tandabces bestaat uit de nodige tandheelkundige zorgen. Antibiotica zijn enkel aangewezen bij lokale uitbreiding van het abces naar het bot (GRADE 2C).

### Keuze van het antibioticum

- *Eerste keuze* (GRADE 2C): amoxicilline 1 – 2 g per dag in 3 of 4 doses gedurende 3 tot 5 dagen.
- *Alternatief bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie* (GRADE 2C):
  - clarithromycine: 500 – 1.000 mg per dag in 2 doses gedurende 5 tot 7 dagen;
  - azithromycine: 500 mg per dag in 1 dosis gedurende 3 dagen;
  - roxithromycine: 300 mg per dag in 2 doses gedurende 7 dagen;
  - metronidazol: 1,5 g per dag in 3 doses gedurende 7 dagen.
- *Alternatief bij uitgesproken lokale uitbreiding* (GRADE 2C): clindamycine 1,8 g per dag in 3 doses gedurende 3 tot 5 dagen.

## 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 verloop. In zeldzame gevallen werd het reversibele cerebraal vasoconstrictiesyndroom beschreven na het gebruik van pseudo-efedrine [zie klassieke, maandelijkse Folia van januari 2013 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))]. 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 H<sub>1</sub>-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 klassieke, maandelijkse Folia van maart 2013 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))]. 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 vei-

lig 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 uteroplacentaire 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](http://www.bcfi.be) (artikel in de klassieke, maandelijks Folia van oktober 2013)

---

## **LANGDURIGE BEHANDELING VAN IDIOPATHISCHE DIEPE VENEUZE TROMBOSE MET ACETYSALICYLZUUR**

Bij patiënten die een idiopathische veneuze trombose hebben doorgemaakt, d.w.z. zonder gekende risicofactoren, is er een hoog risico van recidief na stopzetten van de antistollingsbehandeling. De resultaten van twee recente studies uitgevoerd bij patiënten die een eerste episode van idiopathische veneuze trombose hebben doorgemaakt, tonen dat een lage dosis acetylsalicylzuur (100 mg per dag) na stopzetten van de klassieke antistollingsbehandeling (heparine, vitamine K-antagonist), het risico van recidief van diepe veneuze trombose en het risico van majeure cardiovasculaire events vermindert, en dit zonder verhoging van het bloedingsrisico.

De behandeling van idiopathische diepe veneuze trombose (DVT), d.w.z. zonder gekende risicofactoren, bestaat meestal uit toediening van een heparine met laag moleculair gewicht gedurende 10 dagen, gevolgd door orale anticoagulatie (meestal met een vitamine K-antagonist, INR-streefwaarde tussen 2 en 3). Gezien het hoge risico van recidief na stopzetten van de antistollingsbehandeling enerzijds en het bloedingsrisico bij voortzetten van de antistollingsbehandeling anderzijds, is de

optimale duur van de behandeling na een idiopathische DVT moeilijk te bepalen. De American College of Chest Physicians (ACCP) raadt een antistollingsbehandeling gedurende minstens 3 maanden aan. Wanneer de antistollingsbehandeling verlengd wordt van 3 maanden tot 6 maanden, vermindert dit het risico van recidief niet na stopzetten van de 6 maanden durende behandeling, maar het bloedingsrisico verhoogt tijdens de 3 extra maanden antistollingsbehandeling. Bij patiënten met

een bijzonder hoog risico van recidief kan echter levenslange voortzetting van de anticoagulatie aangewezen zijn. Het is echter niet altijd gemakkelijk te bepalen bij welke patiënten een levenslange anticoagulatie aangewezen is.<sup>1</sup>

Er werd tot nu toe aangenomen dat acetylsalicylzuur geen plaats heeft bij de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen.

In twee recent gepubliceerde placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies werd het effect nagegaan van een behandeling met acetylsalicylzuur (100 mg per dag), die gestart werd na een antistollingsbehandeling met heparine en warfarine bij patiënten die een eerste episode van idiopathische DVT hadden doorgemaakt.

- In de WARFASA-studie (402 patiënten; follow-up van 2 jaar na een initiële behandeling met anticoagulantia gedurende 6 tot 18 maanden), was er een statistisch significante daling met ongeveer de helft van het aantal recidieven van DVT in de groep behandeld met acetylsalicylzuur ten opzichte van placebo (6,6 % versus 11,2 %), d.w.z. dat één DVT vermeden werd voor ongeveer 22 patiënten behandeld met acetylsalicylzuur gedurende 2 jaar. Er was geen verschil tussen de twee groepen wat betreft majeure bloedingen.<sup>2</sup>

- In de ASPIRE-studie (822 patiënten; follow-up van 3 jaar na een initiële behandeling met anticoagulantia gedurende 6 weken tot 24 maanden) was er

met acetylsalicylzuur een daling van het aantal recidieven van DVT (primair eindpunt): 4,8 % in de behandelde groep versus 6,5 % in de placebogroep, maar statistische significantie werd niet bereikt, waarschijnlijk door het feit dat door het voortijdige stoppen van de studie na publicatie van de WARFASA-studie, het aantal patiënten dat in de studie was ingesloten, onvoldoende was. Daarentegen tonen de resultaten wel een statistisch significante daling met ongeveer 33 % (5,2 % versus 8 %) van het aantal majeure cardiovasculaire events (gecombineerd secundair eindpunt van het totaal aantal DVT, myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen wat betreft majeure bloedingen.<sup>3</sup>

Volgens de auteurs van een bijbehorend editoriaal, kan toediening van acetylsalicylzuur in lage doses bij patiënten die een eerste episode van idiopathische DVT hebben doorgemaakt en bij wie het voortzetten van een antistollingsbehandeling (met het daaraan verbonden bleedingsrisico) niet gerechtvaardigd lijkt, gunstig zijn ter preventie van recidieven van DVT en arteriële cardiovasculaire events. Een behandeling met acetylsalicylzuur vervangt echter de initiële, klassieke antistollingsbehandeling niet, en mag dus slechts overwogen worden na een behandeling met heparine gevolgd door vitamine K-antagonisten gedurende minstens 3 maanden.<sup>4</sup>

1 *Brit Med J* 2011;342:d3036 (doi:10.1136/bmj.d3036) met editoriaal *Brit Med J* 2011;342:d2758 (doi:10.1136/bmj.d2758)

2 *N Engl J Med* 2012;366:1959-67 (doi:10.1056/NEJMoa1114238)

3 *N Engl J Med* 2012;367:1979-87 (doi:10.1056/NEJMoa1210384)

4 *N Engl J Med* 2012;367:2039-41 (doi:10.1056/NEJM1211480)



### 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 herzien<sup>1</sup>. 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 genomen<sup>2</sup>. 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 kun-

nen bemoeilijken (bv. neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, luchtweginfecties). Codeïne is formeel gecontra-indiceerd tot de leeftijd van 18 jaar voor gebruik 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 klassieke, maandelijks Folia van augustus 2003 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))]. Bij de *ultrarapid*

1 [www.ema.europa.eu](http://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)

*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 klassieke, maandelijkse Folia van december 2006 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))].

### 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 klassieke, maandelijkse Folia van maart 2013 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))].

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### VERSTERKING VAN DE GENEESMIDDELENBEWAKING IN EUROPA

Een nieuwe Europese wetgeving die het huidige systeem van geneesmiddelenbewaking versterkt, werd in 2012 van kracht. Voor meer details verwijzen we naar de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)<sup>1</sup> en naar de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)<sup>2</sup>.

- De **definitie van “ongewenste effecten”** werd uitgebreid met problemen die optreden buiten de normale gebruiksvoorwaarden van het geneesmiddel: o.a.

overdosering, gebruik buiten de indicaties vermeld in de SKP (off-label use), medicatiefouten [i.v.m. medicatiefouten, zie ook klassieke, maandelijkse Folia van december 2007 en september 2010 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be))]. Door ook de ongewenste effecten te verzamelen die in die omstandigheden optreden, wil men een betere kennis van het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel verkrijgen.

- Het **melden van ongewenste effecten** aan het FAGG kon tot nu toe enkel door

<sup>1</sup> [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), kies “Regulatory”, “Human medicines”, “Pharmacovigilance”

<sup>2</sup> [www.fagg.be](http://www.fagg.be), o.a. bericht van 11/09/12)

artsen, apothekers en tandartsen gebeuren. Nu is dit ook mogelijk voor **verpleegkundigen/vroedvrouwen** en voor **patiënten**. Voor artsen, apothekers, tandartsen en verpleegkundigen/ vroedvrouwen kan de melding gebeuren via de gedrukte gele fiche of, bij voorkeur, online via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be). Voor patiënten bestaat er een specifiek formulier dat kan bekomen worden via [www.fagg.be](http://www.fagg.be) (kies achtereenvolgens “Informatie voor het publiek” en “Het melden van bijwerkingen en/of incidenten”) of op aanvraag bij het FAGG. Op basis van de ervaring die is opgedaan in landen waar patiënten reeds ongewenste effecten kunnen rapporteren, zijn patiëntenmeldingen een nuttige aanvulling gebleken, vooral voor vrij te verkrijgen geneesmiddelen, en voor informatie over het effect van medicatie op de levenskwaliteit.

- Een **lijst van geneesmiddelen die zijn onderworpen aan “aanvullende monitoring”** werd opgesteld door het EMA<sup>3</sup>. Het gaat om volgende geneesmiddelen.

- Geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en biologische geneesmiddelen (bv. vaccins, bloedderivaten), goedgekeurd in de Europese Unie na 1 januari 2011.
- Geneesmiddelen goedgekeurd onder bepaalde voorwaarden (bv. bijkomende studies vereist) of in uitzonderlijke omstandigheden (bv. goedkeuring ondanks beperkt aantal gegevens).
- Geneesmiddelen waarvoor bijkomende veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant.

Een geneesmiddel blijft minimaal 5 jaar op de lijst. De lijst wordt maandelijks bijgewerkt. De betrokken geneesmiddelen zullen in principe vanaf 1 september 2013 geïdentificeerd kunnen worden door een standaardzin en het symbool ▼ in de SKP en de bijsluiter voor het publiek. Dit Europese systeem vervangt het Belgische systeem met symbool ▼ dat van toepassing was sinds 2007 voor de geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en de biologische geneesmiddelen. De lijst met geneesmiddelen met symbool ▼ zal zoals nu maandelijks gepubliceerd worden op de website van het FAGG en in de rubriek “Goed om te weten” op de BCFI-website, en het symbool ▼ zal nog steeds vermeld worden bij de betrokken geneesmiddelen in het Repertorium. De doelstelling van het symbool ▼ blijft hetzelfde: door aandacht te vestigen op geneesmiddelen waarmee de ervaring nog gering is of waarvoor twijfels over hun veiligheid bestaan, en door het melden van ongewenste effecten aan te moedigen, wordt getracht een veiliger gebruik van deze geneesmiddelen te garanderen.

- Het EMA stelt de **Europese databank van ongewenste effecten** (‘Eudravigilance’) publiek beschikbaar. De gegevens kunnen geraadpleegd worden via [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu). Het betreft de vermoede ongewenste effecten die in het kader van spontane rapportering werden gemeld. Voor meer details, zie bericht in de rubriek “Goed om te weten” van 12/06/12 (via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)).

<sup>3</sup> zie [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), kies achtereenvolgens “Special topics”, “Safety monitoring of medicines” en “Medicines under additional monitoring”

