

A gyermekkorban alkalmazott kodein tartalmú köhögéscsillapítók és a súlyos légzésdepresszió kapcsolata

Forrás: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/advpub/0/advpub_JE20180224/_pdf/-char/en



A nemzetközi irányelvek ellenjavallják a kodeint tartalmazó köhögéscsillapítók gyermekkori használatát a bizonytalan előnyök és a potenciálisan fatális szövődmények miatt. Egy nagyszámú japán adatbázis adatain keresztül vizsgálták a ritkán előforduló kodeint tartalmazó köhögéscsillapítókkal összefüggésbe hozható súlyos légzésdepresszió előfordulását és ezek kapcsolatát gyermekkorban.

A kodein egy opiát, melyet fájdalom- és köhögéscsillapítónak használnak. Azok a gyermekek, akik ultragyorsan metabolizálók, gyorsabban alakítják át a kodeint morfinná, ami fatális toxicitáshoz vezethet a kodein standard dóziséhoz alkalmazva, habár ezek az esetleírások tonsillectomián vagy adenotomián átesett gyermekekre szorítkoztak. Gyermekekben a nemzeti és a nemzetközi irányelvek sem javasolják a kodeint tartalmazó készítményeket olyan gyakori indikációkkal, mint fájdalom- és köhögéscsillapítás a bizonytalan előnyök és a potenciális fatális szövődmények miatt. Mindazonáltal Japánban és az Egyesült Államokban is vény nélkül elérhető gyermekek számára kodein – főleg köhögéscsillapító készítmények formájában – részben azért, mert az ultragyorsan metabolizálók becsült száma csekély.

Elég kevés olyan epidemiológiai bizonyíték van, mely a kodeint tartalmazó köhögéscsillapító szerek rizikóját vizsgálja. A japán Egészségügyi, Munkaügyi és Jóléti Minisztérium felkérésére készült egy tanulmány, mely szerint a kodeinnel összefüggő súlyos légzésdepresszió előfordulása kevesebb, mint 1% volt. Az említett tanulmány általánosíthatósága korlátozott, mivel kis esetszámmal dolgoztak és csak az egyetemi kórházakból vontak be betegeket, pedig leggyakrabban ilyen szereket a házi orvosi körzetekben írnak fel Japánban. Ezért jelen tanulmányban egy nagyszámú adatbázis adatait kerestük fel. Olyan 18 év alatti gyerekek adatait kerestük fel, akiknek jelzett időintervallumon belül köhögéscsillapítót írtak fel. Kizárták azokat, akiknél egyidejűleg malignitás is fennállt és azokat, akiknél tonsillectomia, vagy adenotomia történt. Így több mint 160 000 gyerek adatai kerültek a studyba, ebből közel 18 000 gyerek kodeinnel kezelt, a többi egyéb köhögéscsillapítóval. Súlyos légzésdepressziót 405 gyereknél állapítottak meg, és minden ilyen esetet

négy hasonló korú és azonos nemű kontroll pácienssel állítottak párba, akiknél nem fordult elő légzésdepresszió. A 18 000 kodeint szedő gyerek közül 7-nél állapítottak meg súlyos légzésdepressziót. Bár olyan befolyásoló tényezők, mint az asztmaellenes szerek szedése, COPD vagy epilepszia fennállása szignifikánsan együtt jártak a légzésdepresszióval, a kodeinszedés és a súlyos légzésdepresszió között nem volt szignifikáns kapcsolat (OR 1,15, 95% CI 0,48–2,78).

Gyermekeknél a kodein tartalmú köhögéscsillapító alkalmazása után kialakuló súlyos légzésdepresszió előfordulása nagyon ritka, és a kodeinhasználatot követő kedvezőtlen kimenetelű események számának növekedése nem volt megfigyelhető, még nagy elemszámú mintán sem.

Ez az első, általános gyermekpopuláción folytatott tanulmány, mely a kodeint tartalmazó köhögéscsillapító használata után kialakuló súlyos légzésdepresszió előfordulását vizsgálta. Az eredmények szerint nem volt szignifikáns különbség a kodeint használó csoport és a kontrollcsoport között a súlyos légzésdepresszió előfordulását illetően. Az USA-ban egyre csökken a kodein használata, köszönhetően a WHO és a CDC (Centers for Disease Control) aggodalmainak a kodein kérdéses hatásossága és lehetséges ártalmi vonatkozásában. A japán kormány is bejelentette 2017-ben, hogy korlátozni fogja a kodein használatát gyermekkorban, amit egy 2 éves türelmi idő letelte után tervez bevezetni. Indokai közt szerepel a tény, hogy Japánban az ultragyorsan metabolizálók előfordulási aránya kisebb, továbbá az is, hogy még nem jelentettek ilyen halálesetet, és az is, hogy az azonnali korlátozás zavart okozhatna a klinikai gyakorlatban.

Egy korábbi tanulmány szerint a Japán és kínai populációban az ultragyorsan metabolizálók aránya, akiknél fennáll a fatális kodeintoxicitás veszélye, 0,5–1% között van. Jelen tanulmány kisebb előfordulást igazolt, megközelítőleg 3,8 gyermeknél fordult elő súlyos légzésdepresszió kodein használata után 10 000 esetből, ami abból is fakadhat, hogy az orvosok eleve óvatosak a kodein felírását illetően olyan gyermekeknél, akiknél a légzésdepresszió rizikója megnövekedett.

Jelen tanulmánynak fontos klinikai és egészségpolitikai vonatkozása is van. A kodeinhasználatot követő súlyos légzésdepresszió a jelenlegi gyakorlatban meglehetősen ritka előfordulású és nem megfigyelhető. Így nincs lényegi különbség a kodein tartalmú köhögéscsillapító azonnali vagy késleltetett korlátozása között annak érdekében, hogy meg lehessen előzni a súlyos légzésdepressziót. Mindamelllett jelen eredmények nem eliminálják a kodein tartalmú készítmények esetleges káros hatásait.

A tanulmánynak több korlátja is van. Az első az, hogy adminisztratív adatbázisból dolgoztak, ami egy tervezett prospektív study adatgyűjtéséhez képest kevésbé pontos, például a kódolási pontatlanságok okozhatnak torzulást az eredményekben. Továbbá nem álltak rendelkezésre részletes adatok, például a genetikai fenotípusról, ami meghatározhatja a gyógyszer-metabolizmust, vagy a gyógyszer bevétele és a légzési depresszió kialakulása közt eltelt időről sem, vagy arról sem, hogy szedett-e a páciens vény nélkül kapható kodeint tartalmazó készítményt. Végül az is korlátozó tényező, hogy a gyermekek szinte kizárólag japánok voltak, így az eredmények nem általánosíthatók más, nem ázsiai etnikai csoportra. A tanulmány erőssége a nagy esetszám.

Össességében elmondható, hogy gyermekeknél a kodein tartalmú köhögéscsillapító alkalmazása után kialakuló súlyos légzésdepresszió előfordulása nagyon ritka, és a kodeinhasználatot követő kedvezőtlen kimenetelű események számának növekedése nem volt megfigyelhető, még nagy elemszámú mintán sem.