

Meldingen over rusteloosheid, hoofdpijn, agitatie en agressie

KINDEREN ERVAREN NEUROPSYCHIATRISCHE BIJWERKINGEN BIJ OXYBUTYNINE

Kinderen ondervinden mogelijk meer neuropsychiatrische bijwerkingen bij het gebruik van oxybutynine dan volwassenen. Bijwerkingencentrum Lareb ontving over 53 kinderen een melding. Hoofdpijn, agitatie, agressie en rusteloosheid zijn het vaakst gemeld. Twee kinderen zijn vanwege deze vermoede bijwerkingen met psychoses opgenomen in het ziekenhuis.

Auteurs **Ze-Yun Lee, Ellen Ederveen, Miranda van Duren-van Iersel, Koen Grootens, Lonneke van Onzenoort-Bokken** en **Naomi Jessurun**

Alertheid geboden bij kinderen die middelen met anticholinerge werking gebruiken

Voor de behandeling van incontinentie op basis van een overactieve blaas bij kinderen kunnen anticholinergica ingezet worden, waaronder tolterodine, solifenacine en oxybutynine [1]. Oxybutynine is het meest toegepaste anticholinergicum bij kinderen. Het is geregistreerd voor de behandeling van incontinentie op basis van een overactieve blaas bij kinderen vanaf 5 jaar [1,2]. Het vermindert ongeremde contracties van de detrusorspier van de urineblaas, waardoor de mictiedrang wordt uitgesteld en de blaascapaciteit wordt vergroot [3].

Behandeling met oxybutynine is aangewezen in de tweedelijnszorg indien urotherapie onvoldoende effectief is gebleken. Veel voorkomende bijwerkingen van oxybutynine zijn onder meer obstipatie, droge mond, misselijkheid, wazig zien en blozen. Neuropsychiatrische bijwerkingen zoals

agitatie, hallucinaties en verwardheid zijn eerder vermeld met een lagere frequentie. Niettemin ontving Bijwerkingencentrum Lareb relatief veel meldingen van neuropsychiatrische bijwerkingen als gevolg van oxybutyninegebruik bij kinderen.

Weinig bekend

Er is tot op heden weinig bekend over het neuropsychiatrische bijwerkingenprofiel van oxybutynine bij kinderen, ondanks de frequente toepassing (zie tabel 1). De Nederlandse samenvatting van de productkenmerken waarschuwt voor een grotere gevoeligheid voor neuropsychiatrische bijwerkingen bij het gebruik van oxybutynine bij kinderen ten opzichte van het gebruik bij volwassenen, maar geeft daarvoor verder geen nadere onderbouwing [4].

Er is slechts één eerdere Amerikaanse studie, waarin meldingen in de database van de Food and Drug Administration (FDA) van deze bijwerkingen als gevolg van oxybutyninegebruik tot en met januari 2007 zijn geanalyseerd [5]. De in deze twee bronnen genoemde neuropsychiatrische bijwerkingen variëren van milde verschijnselen, zoals sufheid en vermoeidheid, tot ernstigere verschijnselen zoals hallucinaties, agitatie, sedatie, verwardheid, geheugenverlies, rusteloosheid, nachtelijke angstaanvallen en gedragsveranderingen [2,4,5].

Psychose en convulsies

Vanaf de oprichting in 1991 tot en met 12 november 2021 ontving Lareb 85 meldingen van bijwerkingen bij het gebruik van oxybutynine bij kinderen, gedefinieerd als patiënten jonger dan 18 jaar. Bij 53 (62%) van deze kinderen zijn neuropsychiatrische bijwerkingen gemeld. De gemiddelde leeftijd van deze kinderen was 7,2 jaar (SD ±3,2 jaar) en 21 (40%) van de kinderen waren meisjes. Meer dan de helft van de

aantal gebruikers in 2020			
geneesmiddel	0-4 jaar	5-14 jaar	15-24 jaar
oxybutynine	504	2276	1368
tolterodine	8	477	277
solifenacine	5	1212	986

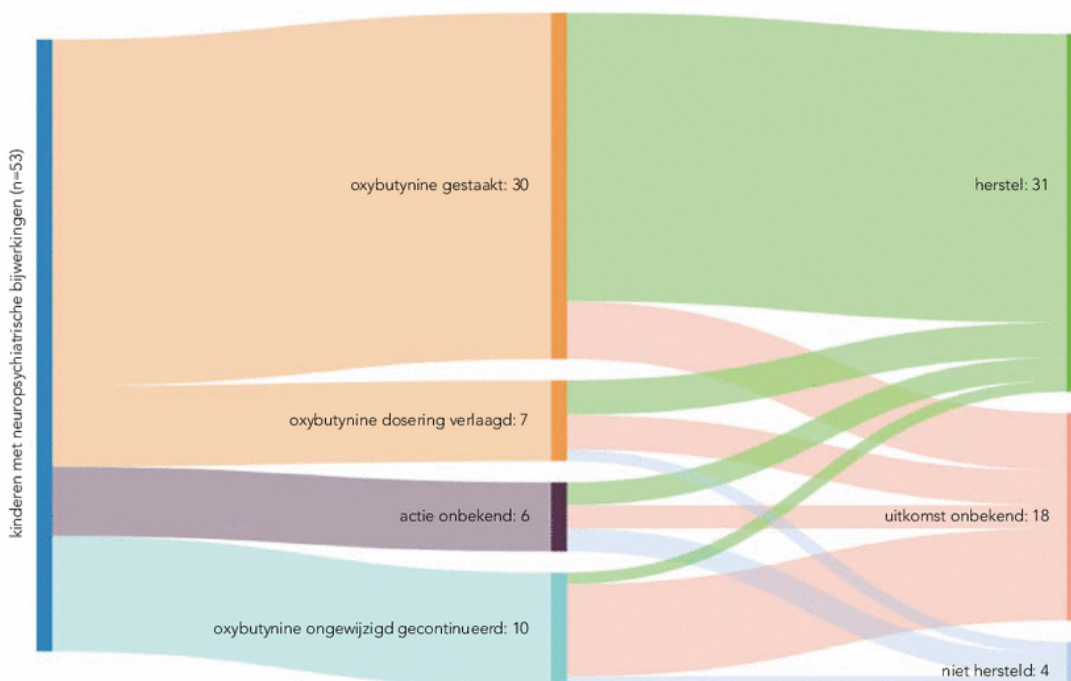
Tabel 1. Het totaal aantal gebruikers van anticholinergica die worden gebruikt bij urine-incontinentie door kinderen per leeftijdsgroep [6].

kinderen (55%) gebruikte oxybutynine in een dosering van 6 tot 10 milligram per dag (zie tabel 2).

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn (9%), agitatie (9%), agressie (8%), abnormaal gedrag (8%), rusteloosheid (8%) en psychomotorische hyperactiviteit (8%). Drie kinderen ondervonden zeer ernstige bijwerkingen en werden opgenomen (n=2) of langer opgenomen (n=1) in het ziekenhuis als gevolg van een psychose en convulsies.

De tijd tussen de start van oxybutynine en het optreden van de neuropsychiatrische bijwerking is moeilijk te voor-

spellen en varieerde bij deze kinderen van een dag tot twee jaar (mediaan zeven dagen). Er dient echter rekening mee te worden gehouden dat het spontane meldingen zijn vanuit de dagelijkse praktijk, waarbij ook vermoedens van bijwerkingen worden gemeld. Bij sommige kinderen traden bijwerkingen, zoals hoofdpijn, slaperigheid en gedragsproblemen, opnieuw op bij voortzetting en/of herstarten van de behandeling met oxybutynine. Met name dit laatste is een sterke aanwijzing voor een mogelijke causale relatie.



Sankey-diagram met acties die zijn ondernomen bij het optreden van neuropsychiatrische bijwerkingen en de bijbehorende uitkomsten. Herstel is gedefinieerd als het verdwijnen of verminderen van de klachten.

Bij twee kinderen (4%) nam ook de duur van hoofdpijn, boosheid en provocerend gedrag toe gedurende de behandeling met oxybutynine. Bij ruim 37 kinderen (70%) is oxybutynine gestaakt of verlaagd in dosering. Dit zorgde bij 31 kinderen (58%) voor het verdwijnen of verbeteren van de klachten (zie figuur). Herstel trad op bij veertien kinderen (45%) binnen drie weken. Zes kinderen (11%) hadden voornamelijk in de loop van de avond het meest last van de bijwerkingen.

ERNSTIGE NEUROPSYCHIATRISCHE SYMPTOMEN HEBBEN VEEL IMPACT OP HET LEVEN VAN PATIËNT

Het valt op dat vier kinderen ook psychofarmaca gebruikten en onderliggende psychische aandoeningen hadden. Deze kinderen kunnen wellicht gevoeliger zijn voor neuropsychiatrische bijwerkingen bij het gebruik van oxybutynine. Of zij kunnen een omgeving hebben die sensitiever is voor verandering van hun psychische functies en dit dus beter detecteert.

patiëntkarakteristieken (n=53)	
meisjes, n (%)	21 (40)
leeftijd in jaar, gemiddelde (SD)	7,2 (3)
dosering, n (%)	
≤5 mg/dag	13 (25)
6-10 mg/dag	29 (55)
>10 mg/dag	5 (9)
onbekend	6 (11)
meest gebruikte comedicatie op het moment dat bijwerkingen gemeld zijn, n (%)	
laxans	6 (43)
antibioticum	6 (43)
corticosteroiden	2 (14)
valproïnezuur	2 (14)
desmopressine	2 (14)

Tabel 2. Karakteristieken van kinderen met neuropsychiatrische bijwerkingen bij gebruik van oxybutynine.

Neuropsychiatrische bijwerkingen komen überhaupt regelmatig voor bij kinderen. Ruim 15% van de gemelde bijwerkingen in deze patiëntengroep bij het Lareb zijn neuropsychiatrisch van aard [7]. Bij gebruik van oxybutynine kan dit komen doordat dit middel en zijn actieve metabool desethyl-oxybutynine gemakkelijk de bloed-hersenbarrière kunnen passeren, wat aanleiding kan geven tot bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel [3]. Kinderen kunnen extra gevoelig zijn voor deze bijwerkingen, omdat de bloed-hersenbarrière nog niet volledig is ontwikkeld met als gevolg een verhoogde permeabiliteit voor onder meer geneesmiddelen [8]. Echter, literatuur over de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière bij kinderen blijft controversieel. Inadequate dosering en/of overdosering op basis van het lichaamsgewicht komt regelmatig voor bij kinderen, wat tevens kan bijdragen aan een toegenomen gevoeligheid voor bijwerkingen van geneesmiddelen bij kinderen [9].

Implicaties voor de praktijk

Het ontwikkelen van ernstige neuropsychiatrische symptomen heeft veel impact op het leven van een patiënt en diens omgeving. Alertheid is dus geboden bij kinderen die geneesmiddelen met anticholinerge werking gebruiken. Als neuropsychiatrische klachten optreden en de relatie met het geneesmiddel niet wordt herkend, kunnen kinderen langer dan nodig worden blootgesteld aan vervelende bijwerkingen.

Inzicht in aard, frequentie en beloop van neuropsychiatrische bijwerkingen bij kinderen kan bijdragen aan een vroegtijdige herkenning en een snelle besluitvorming om de behandeling eventueel te staken. Het is verstandig patiënten en hun ouders te waarschuwen en te instrueren over deze vervelende bijwerkingen. ■

Ze-Yun Lee is werkzaam als tweede apotheker bij Service Apotheek Gein in Amsterdam Zuidoost. De analyse van deze case-serie is uitgevoerd in het kader van haar keuzestage. Miranda van Duren-van Iersel is werkzaam als verpleegkundig specialist kindergeneeskunde in het Jeroen Bosch ziekenhuis in 's-Hertogenbosch. Koen Grootens is psychiater en klinisch farmacoloog en werkzaam bij de GGZ-instelling Reinier van Arkel in 's-Hertogenbosch. Lonneke van Onzenoort-Bokken is kinderarts en klinisch farmacoloog en werkzaam in het Maxima Medisch Centrum. Ellen Ederveen en Naomi Jessurun zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.