

Minder accidentele overdoseringen en intoxicaties met Thyrox bij kleine kinderen door wijziging van flacon naar blisterverpakking

T.E. van Riemsdijk *, A.J.H.P. van Riel,
C.C. Hunault en I. de Vries
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Divisie Vitale Functies,
UMC Utrecht.

* Correspondentie: T.vanRiemsdijk@umcutrecht.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Van Riemsdijk TE, van Riel AJHP, Hunault CC, de Vries I.
Minder accidentele overdoseringen en intoxicaties met Thyrox bij kleine kinderen door wijziging van flacon naar blisterverpakking. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1656.

Kernpunten

- Accidentele inname van geneesmiddelen bij kinderen kan voor een aanzienlijk deel voorkomen worden door het gebruik van kinderveilige verpakkingen.
- De overgang van flesje naar blisterverpakking heeft zowel het aantal accidentele Thyrox-overdoseringen als de ingenomen dosis doen afnemen bij kinderen jonger dan zeven jaar.
- Het positieve effect van de kinderveilige verpakking lijkt ten dele verloren te gaan door ouders/verzorgers die de medicatie voortijdig uit de originele verpakking halen.

Inleiding

Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) ontving in 2015 bijna 44.000 informatieverzoeken van medische professionals over de mogelijke effecten en behandelingen bij vergiftigingen [1]. Het synthetische schildklierhormoon levothyroxine werd in 2015 aan bijna een half miljoen Nederlanders verstrekt en is dus in veel huishoudens aanwezig [2]. Jaarlijks kreeg het NVIC zo'n 170 vragen naar aanleiding van accidentele inname van levothyroxine door kleine kinderen.

Enmalige inname van levothyroxine door een kind geeft zelden klachten. Er moet een behoorlijke hoeveelheid ingenomen zijn voor er risico is op het ontstaan van symptomen, passend bij een toename van het basaal metabolisme. In milde gevallen ($\geq 0,05$ mg/kg) uit zich dat in een koortsig, hyperactief kind. Bij grotere overdoses

ABSTRACT

Less accidental overdoses and intoxications with Thyrox in little children because of change from bottle to blister packaging

OBJECTIVE

In December 2013, the largest manufacturer of levothyroxine for the Dutch market (brand Thyrox) started packaging their product from glass bottles into blisters to protect it from environmental influences. We investigated whether this change in the primary packaging influenced the frequency and severity of accidental levothyroxine overdose in young children.

DESIGN AND METHODS

Telephone inquiries to our Dutch Poisons Information Center concerning children under seven years of age exposed to Thyrox were registered between January 2010 and December 2015. The ingested amount of levothyroxine in mg/kg body weight was recorded and the severity of the overdoses was estimated. An unknown dose or an ingested dose of more than 0.05 mg/kg of levothyroxine was defined as a toxic dose. Information about the actual manner of packaging was collected in 2014 and 2015. The number of telephone inquiries before and after the change in the primary packaging were compared using interrupted time series analyses. The decrease in proportions of cases exposed to a toxic dose were compared using a Z-test.

RESULTS

The monthly average number of Thyrox overdose cases decreased from 12.1 per month before the change in the primary packaging to 6.4 after ($P = 0.04$). Furthermore, this decrease was proportionally larger among children exposed to a toxic dose than among children exposed to a non-toxic dose: -66% versus -38% , respectively ($P = 0.002$). However, in 2015 still 21% of the children with an overdose took these Thyrox tablets out of a bottle.

CONCLUSION

Blister packaging has significantly reduced the number and severity of accidental intake of Thyrox by young children. However, this preventive effect is hampered by parents removing the medication from the blister well before use.

($\geq 0,3$ mg/kg) kunnen verwarring, koorts, tachycardie, aritmieën, tremors en convulsies ontstaan. Bij ernstige overdoseringen kan een thyreotoxische crisis optreden. Eventuele symptomen manifesteren zich soms pas vijf tot elf dagen na inname van levothyroxine, omdat het eerst moet worden omgezet in het biologisch actievere trijoodthyronine [3]. Het is daarom van belang om zo snel mogelijk na inname in te schatten of er een toxische dosis is ingenomen. Is dit het geval dan dient, liefst binnen een uur, geactiveerde kool gegeven te worden om absorptie te verminderen.

Er zijn een aantal merken levothyroxine op de markt, waarvan eind 2015 het merk Thyrax met 74% het grootste marktaandeel had [2]. Thyrax komt voor in tabletten van 0,025 mg, 0,100 mg en 0,150 mg levothyroxine. Uitgaande van een kind van twee jaar en twaalf kilogram worden er bij inname van Thyrax dus geen noemenswaardige klachten verwacht na inname tot 24 van de lichtste tabletten of tot vier van de sterkste tabletten. Serieuze effecten zijn bij een kind van dezelfde leeftijd en gewicht niet uit te sluiten na inname vanaf 144 van de lichtste tabletten of 24 van de sterkste tabletten.

Thyrax Duotab werd tot eind 2013 in glazen flesjes geleverd. In december 2013 ging de voormalige fabrikant MSD over op blisterverpakking, omdat het middel op die manier onder andere beter beschermd zou zijn tegen de inwerking van vocht [4]. De flesjes waren niet voorzien van een kinderveilige sluiting, de blisterverpakking voldoet daarentegen wel aan de eisen voor kinderveiligheid van een niet hersluitbare verpakking (schriftelijke mededeling van de huidige fabrikant Aspen Pharma Trading Ltd., 25 juli 2017). Het NVIC heeft onderzocht of de aanpassing van de verpakking van Thyrax van invloed was op het aantal en de ernst van acute, accidentele innames van Thyrax door kinderen jonger dan zeven jaar.

Methoden

Dataverzameling

Alle informatieverzoeken aan het NVIC worden opgeslagen in de NVIC-database. De telefonische informatievragen over levothyroxine in de periode 2010 tot en met 2015 zijn geanalyseerd. Daarbij is het aantal kinderen jonger dan zeven jaar met een acute levothyroxineoverdosering van het merk Thyrax Duotab geteld. De potentiële ernst van de overdosering werd vastgesteld aan de hand van de ingenomen dosis (geen: $< 0,05$ mg/kg, licht: $\geq 0,05$ mg/kg, matig/ernstig: $\geq 0,3$ mg/kg levothyroxine). Soms weet de aanvrager weinig over de ingenomen hoeveelheid (verpakkingsgrootte, sterkte van het tablet en/of ingenomen hoeveelheid zijn onbekend). In dergelijke gevallen wordt uitgegaan van een *worst case*-scenario, met kans op symptomen. Deze gevallen zijn meegeteld als potentiële intoxicaties. Bij meerdere informatieverzoeken over hetzelfde kind, is de casus één keer meegeteld, uitgaande van het laatste contact als meest accurate.

In december 2013 werd in de SmPC-tekst van Thyrax Duotab-tabletten aangegeven dat deze in blisterverpakking in plaats van in flacons geleverd werden. Aangezien het tijd kost voordat apothekers daadwerkelijk Thyrax in blisterverpakking leveren aan patiënten, werd vanaf deze aanpassing bij de fabrikant aan de informatielefoon nagevraagd wat de originele verpakking van de Thyrax-tabletten was, of de tabletten door het kind uit de originele verpakking waren gehaald en of er eventueel meer informatie over de toedracht kon worden gegeven. Het NVIC informeert en adviseert professionele hulpverleners over mogelijke gezondheidseffecten bij vergiftigingen, de informatie over de toedracht is in dergelijke gesprekken niet altijd (volledig) beschikbaar. Er is geen nader overleg met de ouders/verzorgers geweest. Wanneer aangegeven werd dat een kind Thyrax-tabletten zelfstandig uit potje/flacon had gehaald kon hierdoor niet altijd met volledige zekerheid worden aangegeven of dit de originele verpakking betrof.

Statistische analyse

Het effect van de aangepaste verpakking op het maandelijks aantal kinderen met accidentele Thyrax-inname is geanalyseerd met behulp van *interrupted time series*-analyse (ITS) [5,6]. Er is gecontroleerd of er sprake was van autocorrelatie en hiervoor is gecorrigeerd. Daarnaast is getest of de blisterverpakking van invloed was op de ernst van de overdoseringen. Daartoe is door middel van een Z-toets getest of de afname van het aantal kinderen met een intoxicatie (dosis $\geq 0,05$ mg/kg) na overgang op de blisterverpakking proportioneel groter was dan de afname van het aantal kinderen zonder intoxicatie ($< 0,05$ mg/kg). Statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SAS versie 9.4 voor Windows (SAS Institute Inc., USA).

Resultaten

Aantal

Het aantal kinderen tot en met 6 jaar waarover contact werd opgenomen met het NVIC na accidentele inname van Thyrax, lag in 2010 tot en met 2013 gemiddeld op 12,1 per maand. Na aanpassing van de verpakking daalde het aantal vragen over Thyrax aan het NVIC naar gemiddeld 6,4 kinderen per maand. Deze afname van het aantal vragen per maand was significant (verandering in het snijpunt met de y-as, t -waarde = $-1,2$; $P = 0,04$) (figuur 1). Het aantal informatievragen over kinderen tot en met 6 jaar met accidentele inname van overige levothyroxine-bevattende producten lag in 2010 tot en met 2013 gemiddeld op 2,0 per maand (SD = 1,3) en in 2014 tot en met 2015 gemiddeld op 2,5 per maand (SD = 1,9).

Ernst

In de meeste gevallen (gemiddeld 71%) was de ingenomen hoeveelheid Thyrax te gering om een intoxicatie te veroorzaken (figuur 2). In de periode 2010 tot en met 2013 lag het aantal kinderen met een lichte intoxicatie (L)

Figuur 1 Maandelijks aantal informatieverzoeken na Thyrax-inname door kinderen jonger dan zeven jaar

Rode vierkantjes: januari 2010 tot en met december 2013, blauwe driehoekjes: januari 2014 tot en met december 2015, rode lijn (in witte vlak): trendlijn voor aanpassing van de verpakking, blauwe lijn (in grijze vlak): trendlijn na aanpassing van de verpakking.

rond 30 per jaar. Na aanpassing van de verpakking nam dat aantal in 2014 en 2015 af naar respectievelijk 13 en 8 per jaar. De groep kinderen met een matig ernstige intoxicatie (M) lag in 2010 tot en met 2013 jaarlijks op gemiddeld 6,5 en nam in 2014 en 2015 af naar respectievelijk 2 en 3. Ook het aantal vragen met onbekende dosering (Onb) nam af na aanpassing van de verpakking, van gemiddeld acht per jaar in 2010 tot en met 2013 tot twee in 2014 en drie in 2015 (figuur 2). Na aanpassing van de verpakking is de afname van het aantal informatieverzoeken over potentiële intoxicaties met Thyrax bij kleine kinderen (L + M + Onb) proportioneel groter dan de afname van het aantal kinderen zonder intoxicatie, respectievelijk -66% en -38% ($P = 0,002$).

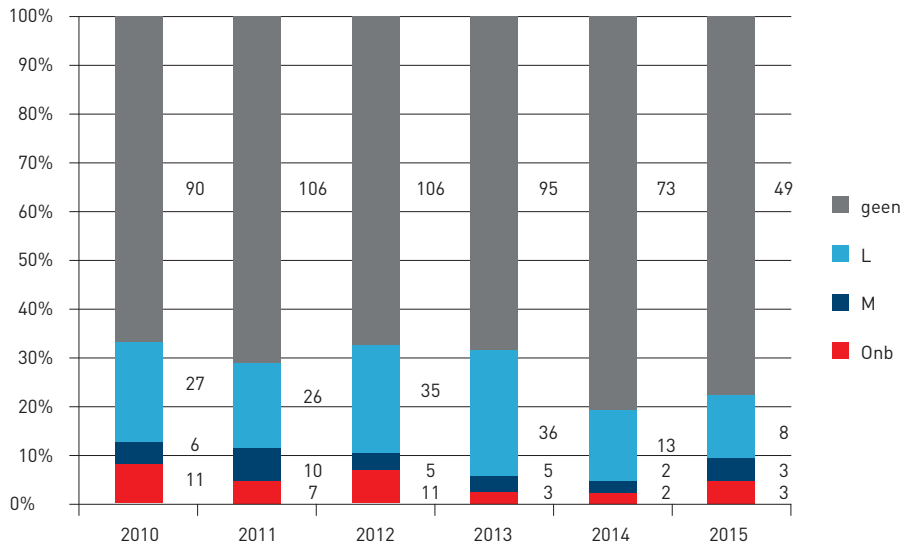
Potje of blister

De informatie over de toedracht was tijdens het telefonisch overleg regelmatig niet (volledig) beschikbaar. Voor zover de toedracht wel bekend was, viel op dat er bij de kinderen met een intoxicatie vaker een potje werd opgegeven dan een blisterverpakking (figuur 3). Zij hadden de tabletten zelfs in 50% van de gevallen uit een potje gehaald. In 2015, het tweede jaar na de overgang op blisterverpakking, werd nog steeds bij 21% van de cases opgegeven dat de tabletten Thyrax Duotab in een potje zaten. Vijf keer werd expliciet aangegeven dat de tabletten door de moeder uit de blisterverpakking waren gedrukt en in een potje waren gestopt (drie keer in 2014, twee keer in 2015), de reden hiervoor is niet bekend. Daarnaast hadden kinderen ook toegang tot tabletten die los op tafel lagen of bijvoorbeeld in een weekdoosje zaten.

Beschouwing

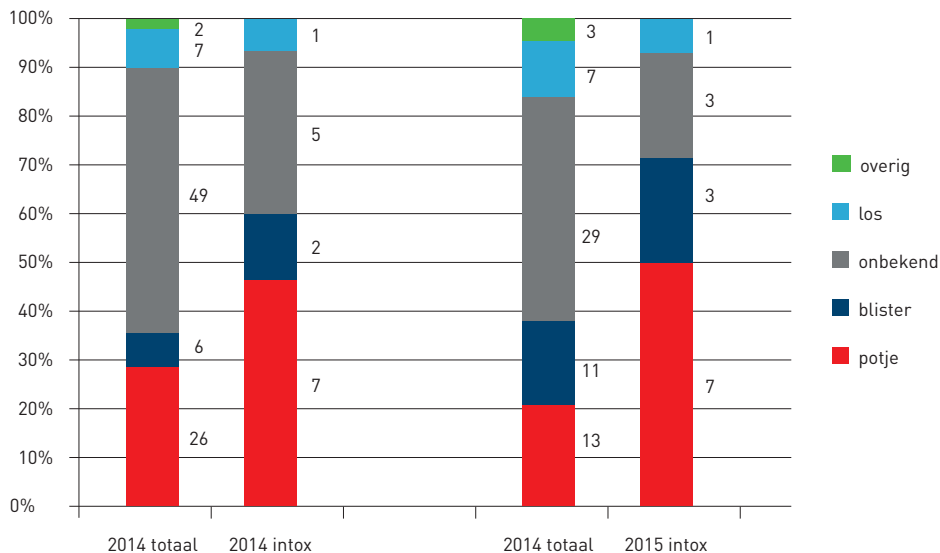
De overgang op een blisterverpakking heeft zowel het aantal als de ernst van de overdoseringen met Thyrax bij kleine kinderen doen afnemen. Sinds Thyrax Duotab in blisters wordt verpakt, wordt het NVIC aanzienlijk minder vaak geconsulteerd over kinderen jonger dan zeven jaar die deze tabletten per ongeluk innemen. In het eerste jaar na aanpassing reduceerde het aantal telefonische vragen met 38% en in het tweede jaar lag het aantal informatieverzoeken 56% lager dan het aantal voor de wijziging. De kleine toename van het aantal vragen over andere levothyroxinebevattende producten kan de afname van het aantal informatieverzoeken over accidentele inname van Thyrax door kleine kinderen niet verklaren. Er lijkt ook nauwelijks sprake te zijn van een overstap naar andere levothyroxinebevattende producten [2]. Dit bevestigt het gegeven dat een kinderveilige blisterverpakking, waarbij iedere dosis apart verpakt is, het risico op accidentele inname door kleine kinderen flink reduceert en als dit toch nog gebeurt dat de ingenomen dosis in het algemeen lager is [7]. Na de overgang op blisterverpakking was de afname van het aantal kinderen met een potentiële intoxicatie ($\geq 0,05$ mg/kg) proportioneel groter dan de afname onder het aantal kinderen zonder intoxicatie ($< 0,05$ mg/kg).

Niettemin werd in 2015 nog steeds opvallend vaak (21%) aangegeven, dat kinderen de ingenomen Thyrax uit een potje hadden gehaald. De kinderveilige eigenschap van de blisterverpakking wordt op deze manier teniet gedaan. Mogelijk zijn patiënten, en met name ook de ouders/verzorgers, zich onvoldoende bewust van het belang van

Figuur 2 Proporties van de potentiële ernst van de intoxicaties met Thyrox (per jaar, voor kinderen < 7 jaar)

Proporties zijn weergegeven per jaar voor kinderen jonger dan zeven jaar. Geen: geen intoxicatie, L: lichte intoxicatie ($\geq 0,05$ mg/kg en $< 0,3$ mg/kg), M: matig ernstige intoxicatie ($\geq 0,3$ mg/kg); Onb: dosis onbekend (potentiële intoxicatie).

5

Figuur 3 Percentage meldingen aan NVIC per soort verpakking in 2014 en 2015

Totaal: alle vragen over Thyrox (< zeven jaar), intox: alleen vragen over potentiële intoxicaties ($\geq 0,05$ mg/kg en dosis onbekend, < zeven jaar).

het bewaren van medicatie in de originele verpakking tot het moment van gebruik om zo de kans op ongewenste inname door kinderen te minimaliseren. Ook patiënten die regelmatig kleine kinderen over de vloer hebben (bijvoorbeeld een oppas of de grootouders) moeten zich realiseren dat een blisterverpakking kinderveiliger is dan een potje

of flesje met losse tabletten. Wanneer de tabletten uit een potje worden gehaald, is moeilijker in te schatten hoeveel tabletten er ingenomen zijn. Hierdoor zal bij de bepaling van de mogelijke ernst van de overdosering eerder uitgegaan worden van een *worst case*-scenario. Buiten de onrust die ontstaat als kinderen betrappt worden op het innemen

van geneesmiddelen worden er bij potentiële intoxicaties ook medische handelingen verricht, zoals het nemen van absorptieverminderende maatregelen en het volgen van de schildklierfunctie, wat belastend is voor het kind. Dit kan voorkomen worden door de tabletten tot het moment van gebruik in de juiste verpakking te bewaren.

Na de aanpassing van de verpakking steeg het aantal meldingen van bijwerkingen zodanig dat het Lareb in oktober 2014 het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft geïnformeerd en deze de huidige fabrikant (Aspen Pharma Trading Limited) heeft verzocht een *Direct Healthcare Professional Communication* te sturen naar apothekers en artsen [8]. Ook in de media is dit gegeven ruim belicht. Het is daarom niet geheel uit te sluiten dat mensen door het opnieuw anders verpakken van hun medicatie geprobeerd hebben om verdere problemen te voorkomen.

Conclusie

6 Een blisterverpakking reduceert het risico op accidentele inname van Thyrox door kleine kinderen. Ook de ingenomen hoeveelheid en daarmee de ernst van de intoxicaties neemt af door het gebruik van de kinderveilige blisterverpakking. Wel wordt er nog erg vaak Thyrox in potjes gebruikt, de reden hiervoor is niet altijd duidelijk. Als er in de apotheek ruimte is om bij een geneesmiddel de keuze te maken tussen een grootverpakking (potje, flesje) of een blisterverpakking, is het raadzaam om voor een blisterverpakking te kiezen. Vooral voor patiënten die kleine kinderen in hun huishouden of omgeving hebben is dit van belang (bijvoorbeeld bij de oppas of grootouders). Het risico op accidentele inname van geneesmiddelen door kleine kinderen kan verder worden gereduceerd door (groot) ouders/verzorgers van jonge kinderen erop te wijzen dat de verpakking van geneesmiddelen pas bij het daadwerkelijke gebruik geopend moet worden. Eventuele redenen die mensen hebben om hier van af te wijken komen zo mogelijk aan het licht. Hierdoor kan de apotheker samen met de patiënt zoeken naar een gepaste oplossing, zoals het bieden van een geschikt medicijnbewaardoosje indien individuele personen moeite hebben met het openen van de originele verpakking. Een dergelijk gesprek kan ook worden gebruikt om mensen er (nog eens) op te wijzen dat het buiten het zicht en bereik van kinderen houden de meest effectieve maatregel is om accidentele geneesmiddelvergiftiging bij kleine kinderen te voorkomen.

Literatuur

1. Mulder-Spijkerboer HN, Kan AA, van Velzen AG, van Riel AJHP, de Vries I. Acute vergiftigingen bij mens en dier. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum jaaroverzicht 2015.
2. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Apothekers terughoudend met substitutie schildklierhormoon. Pharmaceutisch Weekblad. 2016;1/2.
3. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, redacteuren. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4e ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p. 322-323.
4. Redactie Pharmaceutisch Weekblad. Bijwerkingen na verandering verpakking Thyrox. PW Magazine. 2014;47.
5. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. Acad Pediatr. 2013 Nov-Dec;13(6 Suppl):S38-44.
6. Lopez Bernal J, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. Int J Epidemiol. 2016 Jun 9. pii: dyw098. [online voorpublicatie].
7. Tenenbein M. Unit-dose packaging of iron supplements and reduction of iron poisoning in young children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(6):557-560.
8. DHPC Thyrox Duotab tabletten [internet]. Dublin: Aspen pharma trading ltd; cNov 2014 [geraadpleegd januari 2017]. Beschikbaar op: <http://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2014/11/12/dhpc-thyrox/141112-DHPC-Thyrox.pdf>