

שימוש בקרם EMLA (Eutectic Mixture Local Anesthetics) בילדים הלוקים בחסר האנזים G6PD

נכתב על ידי:

גב' אנה בריק
פרופ' איין כהן
פרופ' גיל קלינגר
פרופ' מיכאל גולדמן
פרופ' ערן קוצר
ד"ר אילן יונגסטר
פרופ' גידי קורן
פרופ' מתי ברקוביץ

בשם:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים
האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית
החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק)
החברה הישראלית לפדיאטריה אמבולטורית ולרפואת ילדים קהילתית (חיפ"א-חיל"ק)

נובמבר 2021



הסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה

חברי הועדה (לפי סדר א'-ב'):

- גב' אנה בריק** - מרכזת הועדה - רוקחת. היחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי "שמיר" (אספ הרופא), צריפין.
- פרופ' איין כהן** - לשעבר מנהל המחלקה להמטולוגיה אונקולוגיה ילדים, מרכז רפואי "שניידר" פתח תקווה.
- פרופ' גיל קלינגר** - מנהל היחידה לטיפול נמרץ בילוד - מרכז רפואי "שניידר" פתח תקווה.
- פרופ' מיכאל גולדמן** - מנהל המחלקה לרפואת הילדים, מרכז רפואי "שמיר" (אספ הרופא), צריפין.
- פרופ' ערן קוצר** - מנהל המחלקה לרפואה דחופה בילדים, מרכז רפואי "שמיר" (אספ הרופא), צריפין.
- ד"ר אילן יונגסטר** - היחידה לפרמקולוגיה קלינית והיחידה למחלות זיהומיות, מרכז רפואי "שמיר" (אספ הרופא), צריפין.
- פרופ' גידי קורן** - הפקולטה לרפואה ע"ש אדלסון, אוניברסיטת אריאל.
- פרופ' מתי ברקוביץ** - היחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי "שמיר" (אספ הרופא), צריפין.

לאחרונה, התעוררה השאלה האם יש לאסור את השימוש בקרם EMLA במטופלים ילדים הלוקים בחסר של האנזים G6PD. בעלון לרופא הישראלי מצויין תחת סעיף האזהרות - אפשרות של התפתחות מתהמוגלובינמיה בעת שימוש בתכשיר. בעלון לרופא מצויין גם כי: "Very young patients or patients with glucose-6-phosphate deficiencies are more susceptible to methemoglobinemia". מכאן ניתן ללמוד, שמטופלים צעירים מאוד או מטופלים שאצלם חסר האנזים מועדים יותר לתופעה של מתהמוגלובינמיה. בנוסף, מצויין בעלון לרופא כי מטופלים הנוטלים תרופות אשר משרות מתהמוגלובינמיה כגון: Sulfonamides, Acetaminophen ועוד, נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח מתהמוגלובינמיה בעת שימוש בקרם. היו דיווחים של מתהמוגלובינמיה משמעותית (20%-30%) בתינוקות וילדים לאחר שימוש ב-EMLA בכמות גדולה על פני שטח פנים רחב - מעבר למומלץ. תופעה זו דווחה גם בתינוקות צעירים מגיל 3 חודשים, גיל אשר בו אין הבשלה מלאה של האנזימים. חלק מהמקרים שדווחו, כללו נטילת תרופות נוספות אשר עלולות לגרום למתהמוגלובינמיה⁽¹⁾. לאור חוסר הבהירות בנושא זה, נערכה סקירת ספרות במאגרי המידע הרפואיים הקיימים:

סקירת ספרות

1. דיווחי מקרים על התפתחות מתהמוגלובינמיה בעת שימוש ב-EMLA:
 - ארבעה תינוקות בגילאים צעירים מ-40 יום שטופלו ב-EMLA בלבד, או עם טיפול מקומי של Prilocaine לפני ביצוע ברית מילה או לפני דקירה. אצל שניים הייתה רמת האנזים G6PD תקינה ואצל שניים לא היה מידע לגבי רמת האנזים G6PD⁽²⁻⁵⁾.
 - ארבעה מקרים של מבוגרים שהשתמשו בקרם EMLA לטיפול לפני הסרת שיער בלייזר בכמויות של 60-300 גרם. לא נמסר מידע על רמת האנזים G6PD⁽⁶⁻⁸⁾.
 - ארבעה מקרים של ילדים בגילאי 2-4 שנים, אשר טופלו ב-EMLA בכמות של 30-90 גרם להתוויות שונות של Atopic dermatitis, אקזמה ו-Multiple molluscacontagiosa. בחלקם, לא היה מידע לגבי רמת האנזים G6PD ובחלקם נבדקה רמת האנזים והיא הייתה תקינה^(9,10).
 2. מחקרים שבדקו את יעילות ה-EMLA:
 - במספר מחקרים⁽¹¹⁻¹⁵⁾ בהם נכללו סה"כ כ-300 ילדים, נבדק תכשיר ה-EMLA במינונים של 0.5-3 גרם להתוויות של אלחוש מקומי לפני דקירה או ברית מילה. בכל המחקרים הללו, לא דווח על מתהמוגלובינמיה⁽¹¹⁻¹⁵⁾.
 - במאמר סקירה על תופעת מתהמוגלובינמיה לאחר אלחוש מקומי עם תכשירים שונים שכלל 242 מקרים שדווחו בשנים 1949-2007, היו 42 מקרים של מתהמוגלובינמיה כתוצאה מ-Prilocaine ורק מקרה אחד במטופל עם חסר באנזים G6PD שהוצא מניתוח הנתונים⁽¹⁶⁾. ניתן מהנתונים הנ"ל להסיק, כי תופעת המתהמוגלובינמיה מתרחשת בקרב ילדים ומבוגרים המטופלים ב-EMLA, כשגורמי הסיכון הם: מינון גבוה, מין (נקבה) וגיל (צעיר). יחד עם זאת, גורמי סיכון אלו מסבירים רק כ-36% מהסיבות להיארעות המתהמוגלובינמיה ולכן, לא ניתן לנבא את היארעות תופעה זו.
 3. מידע על שימוש ב-EMLA בתינוקות.
 - במחקר סקירה שכלל 662 ילודים מ-11 מחקרים, נצפה כי רמות המתהמוגלובין היו מתחת לרמות הטוקסיות. לא הייתה התייחסות למצב האנזים G6PD. היארעות המתהמוגלובינמיה הייתה 0.79%, כאשר הסיכון היה 0% בילודים שנולדו במועד ו-1.14% בילודים שנולדו בטרם עת. בסה"כ דווחו 2 מקרים של מתהמוגלובינמיה: המקרה הראשון היה ילוד שנולד בשבוע 34, במשקל של 1385 גרם, שסבל מאלח דם בגיל 5 ימים. נצפו שני אירועים לאחר שימוש ב-EMLA והוא טופל ב-Methylene blue. המקרה שני היה ילוד שנולד במועד שבו בגיל יומיים נעשה שימוש ב-3.5 גרם EMLA לפני ברית מילה.
- לסיכום, לאחר מריחת קרם EMLA במינון של 0.5-2 גרם בילודים בשלים ו-0.5-1.25 גרם בילודים שנולדו בטרם עת, לא תוארו מקרי מתהמוגלובינמיה. במקרים שתוארו הסיבה למתהמוגלובינמיה הייתה מריחת הקרם EMLA ללא שום קשר לחסר באנזים G6PD.

מסקנות והמלצות הועדה

לאור כל הנ"ל, מסקנת הועדה היא שאין התוויית נגד למריחת קרם EMLA בילדים ובתינוקות עם חסר באנזים G6PD במינון המקובל. להלן טבלת מינונים הלקוחה מהעלון לצרכן:

טבלת מינון בתינוקות וילדים

גיל / משקל גוף	כמות מקסימלית של אמלה 5% קרם	שטח מריחה מקסימלי	זמן השהייה מקסימלי על העור
עד 3 חודשים / עד 5 ק"ג	1 גרם	10 ס"מ ²	1 שעה
3-12 חודשים / 5-10 ק"ג	2 גרם	20 ס"מ ²	4 שעות
1-6 שנים / 10-20 ק"ג	10 גרם	100 ס"מ ²	4 שעות
7-12 שנים / מעל 20 ק"ג	20 גרם	200 ס"מ ²	4 שעות

בילדים עם אטופיק דרמטיטיס יש להסיר את הקרם 15-30 דקות לאחר המריחה.

מתן מנות נוספות:

בתינוקות עד לגיל 3 חודשים- אין לתת מנה נוספת במשך 24 שעות. בתינוקות וילדים מעל לגיל 3 חודשים- יש להמתין לפחות 12 שעות עד למתן חוזר של EMLA 5%. אין לתת יותר מ- 2 מנות תוך 24 שעות.

1. EMLA®(lidocaine 2.5%, prilocaine 2.5%) Cream. Prescribing Information, Tec-O-Pharm Libra LTD (Manufacture: ASTRA ZENECA AB., SWEDEN), Sep 2014.
2. Ozdogan H, Osma S, Aydin GB, Dinc A, Ozgun G. Methemoglobinemia presenting in a circumcised baby following application of prilocaine: a case report. J Med Case Rep. 2010;4:49.
3. Couper RT. Methaemoglobinaemia secondary to topical lignocaine/ prilocaine in a circumcised neonate. J Paediatr Child Health. 2000;36(4):406-7.
4. Lillieborg S, Otterbom I, Ahlen K. Topical anaesthesia in neonates, infants and children. Br J Anaesth. 2004;92(3):450; author reply -1.
5. Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CG, van Dijken PJ. A 12-Day-Old Boy with Methemoglobinemia After Circumcision with Local Anesthesia (Lidocaine/Prilocaine). Drug Saf Case Rep. 2016;3(1):12.
6. Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS. EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. J Emerg Med. 2004;26(1):85-8.
7. Selder J, Veenstra J. [Methaemoglobinaemia after using EMLA cream]. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157(29):A6206.
8. Book A, Fehlandt C, Krija M, Radke M, Pappert D. [Methemoglobin intoxication by prilocaine in EMLA. Accidental intoxication of an infant with scald injuries]. Anaesthesist. 2009;58(4):370-4.
9. Raso SM, Fernandez JB, Beobide EA, Landaluce AF. Methemoglobinemia and CNS toxicity after topical application of EMLA to a 4-year-old girl with molluscum contagiosum. Pediatr Dermatol. 2006;23(6):592-3.
10. Eekhof JA, de Kanter JS, Assendelf WJ, Krijger JM, Bouvy ML, Cheung KC. [Coma in a child after treatment with the 'magic salve' lidocaine-prilocaine cream]. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150(49):2729-30; author reply 30.
11. Taddio A, Shennan A, Stevens B, Johnston C, Koren G. SAFETY OF LIDOCAINE-PRILOCAINE CREAM (EMLA) IN PREMATURE AND FULL-TERM NEONATES. • 465. Pediatric Research. 1996;39:80.
12. Brisman M, Ljung BM, Otterbom I, Larsson LE, Andr asson SE. Methaemoglobin formation after the use of EMLA cream in term neonates. Acta Paediatr. 1998;87(11):1191-4.
13. Gourrier E, Karoubi P, el Hanache A, Merbouche S, Mouchnino G, Dhabhi S, et al. [Use of EMLA cream in premature and full-term newborn infants. Study of efficacy and tolerance]. Arch Pediatr. 1995;2(11):1041-6.
14. Taddio A, Stevens B, Craig K, Rastogi P, Ben-David S, Shennan A, et al. Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. N Engl J Med. 1997;336(17):1197-201.
15. Law RM, Halpern S, Martins RF, Reich H, Innanen V, Ohlsson A. Measurement of methemoglobin after EMLA analgesia for newborn circumcision. Biol Neonate. 1996;70(4):213-7.
16. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analg. 2009;108(3):837-45.
17. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. Pediatrics. 1998;101(2):E1.



חברה ישראלית לפדיאטריה אמבולטורית
Israel Ambulatory Pediatric Association



האיגוד הישראלי
לפרמקולוגיה קלינית
רפואה, ייעוץ ומחקר בתרופות



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה