

## Folia Pharmacotherapeutica januari 2019

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

**Opioid + benzodiazepine (of Z-product): combinatie met potentieel ernstige gevolgen** □

Wanneer meerdere geneesmiddelen of middelen met sederend effect worden geassocieerd, is er een risico van overdreven sedatie en van verder verminderen van de alertheid en het reactievermogen [voor een lijst van geneesmiddelen met sederend effect, zie het artikel "Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol" in Folia maart 2017]. Specifiek is er de laatste jaren gewaarschuwd voor potentieel ernstige gevolgen (ademhalingsdepressie, coma, overlijden) bij combineren van opioïden met benzodiazepines (of Z-producten) of met andere sederende middelen (met inbegrip van alcohol). De Amerikaanse *Food and Drug Administration* verscherpte in 2016 de waarschuwingen hieromtrent in de SKP's en bijsluiters van opioïden (als analgeticum of als antitussivum) en benzodiazepines (en Z-producten).<sup>1</sup> Als antwoord hierop beslisten de Europese gezondheidsinstanties in 2018 de waarschuwingen daarover in de SKP's en bijsluiters van deze geneesmiddelen in de landen van de Europese Unie te verscherpen en te harmoniseren.<sup>2,3</sup> Indien beslist wordt opioïden voor te schrijven in combinatie met benzodiazepines (of Z-producten) of andere sederende middelen, dient de behandelingsduur zo kort mogelijk en de dosering zo laag mogelijk te zijn. Bij de specifieke groep van patiënten die langdurig (soms levenslang) behandeld worden met methadon of buprenorfine in het kader van substitutiebehandeling bij opiaatverslaving roept de FDA op om nog voorzichtiger en terughoudender te zijn in het voorschrijven van benzodiazepines (of Z-producten) of andere sederende middelen.<sup>1</sup>

Aanleiding voor de verscherpte waarschuwingen door de FDA waren enerzijds de aanwijzingen van een toename van het aantal gebruikers van zowel een opioïd analgeticum als een benzodiazepine, en anderzijds de aanwijzingen van een toename van het aantal opnames en sterfgevallen door overdosering waarbij zowel een opioïd analgeticum als een benzodiazepine betrokken zijn.<sup>1</sup> Ook bleek in een Amerikaanse cohortstudie de kans op overdosering met fatale afloop 10 keer hoger te zijn bij patiënten op een opioïd analgeticum + benzodiazepine dan bij dezen die enkel een opioïd analgeticum namen (7,0 per 10.000 persoonsjaren ten opzichte van 0,7 per 10.000 persoonsjaren).<sup>1</sup> Ook andere sederende geneesmiddelen en alcohol bleken vaak betrokken te zijn in opioïde analgetica-gerelateerde overlijdens.<sup>1</sup>

**Commentaar van het BCFI**

Met het toenemend gebruik van opioïden wereldwijd, met name in het kader van chronische niet-kankerpijn [zie Folia februari 2018], en de problematiek van frequent benzodiazepinegebruik, is het belangrijk aandacht te hebben voor de risico's verbonden aan het gelijktijdig gebruik van deze middelen, en dergelijke combinaties slechts zeer uitzonderlijk, na zorgvuldig afwegen van de risico's en baten voor te schrijven. Voor opioïden is er op dit ogenblik geen sterk bewijs van hun doeltreffendheid op lange termijn bij de behandeling van *chronische niet-kankerpijn* [zie Folia september 2016, Folia februari 2018 en Repertorium hoofdstuk 8.3.], en het nut van opioïden (codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine), en van antitussiva in het algemeen, bij *hoest* is zeer beperkt [zie Repertorium, hoofdstuk 4.2.1.]. Voor benzodiazepines en Z-producten dienen de indicaties eveneens strikt te worden gesteld [zie Repertorium hoofdstuk 10.1.].

**Specifieke bronnen**

**1** FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Augustus 2016. Via <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm>  
 . FDA Drug Safety Communication: FDA urges caution about withholding opioid addiction medications from patients taking benzodiazepines or CNS depressants: careful medication management can reduce risks.

Via <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm575307.htm>

**2** Concomitant use of benzodiazepines/benzodiazepine like products and opioids. Advice from CMDh (februari 2018). Via [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/CMDh\\_372\\_2018\\_Rev0\\_02\\_2018.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_372_2018_Rev0_02_2018.pdf)

3 FAGG. Flash VIG-news: benzodiazepinen (en aanverwante middelen) en opioïden: ernstige risico's bij gelijktijdig gebruik. Bericht van 06/09/2018. Via

[https://www.fagg.be/nl/news/flash\\_vig\\_news\\_benzodiazepinen\\_en\\_aanverwante\\_middelen\\_en\\_opioïden\\_ernstige\\_risicos\\_bij](https://www.fagg.be/nl/news/flash_vig_news_benzodiazepinen_en_aanverwante_middelen_en_opioïden_ernstige_risicos_bij)

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en 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).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.