

Folia Pharmacotherapeutica maart 2023

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Vaste associatie ibuprofen + codeïne: risico van ernstige ongewenste effecten op ibuprofen door afhankelijkheid aan codeïne □

Het is goed bekend dat NSAID's ernstige ongewenste effecten kunnen veroorzaken, onder andere gastro-intestinale en renale ongewenste effecten, zeker bij risicopatiënten (bv. ouderen) en bij langdurig gebruik van hoge doses. Het associëren van codeïne met ibuprofen, zoals in de vaste associatie Brufen Codeïne® (400 mg ibuprofen + 30 mg codeïne per tablet), kan chronisch gebruik en misbruik in de hand werken. Dit kan leiden tot langdurig gebruik van ibuprofen aan veel hogere doses dan de aanbevolen dosis.

Er zijn meldingen van ernstige renale, gastro-intestinale en metabole toxiciteit bij patiënten die ibuprofen + codeïne gebruiken, soms met fatale afloop. In de meeste gevallen was er sprake van **langdurig gebruik van hoge doses ibuprofen** door het ontstaan van **afhankelijkheid aan codeïne**. De voornaamste gemelde ongewenste effecten waren: gastro-intestinale perforatie en bloeding, ernstige anemie, nierinsufficiëntie, renale tubulaire acidose, ernstige hypokaliëmie.

Het **Europees geneesmiddelenbewakingscomité** (PRAC) van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) evalueerde recent het risico van **renale tubulaire acidose en hypokaliëmie** na gebruik van de vaste associatie ibuprofen + codeïne.

- De meerderheid van de meldingen van renale tubulaire acidose en hypokaliëmie betroffen patiënten die meer dan 12 tabletten per dag namen, soms gedurende meerdere jaren. Maar in 3 gevallen gaat het over patiënten op therapeutische doses gedurende 5 weken (n = 1), 3 maand (n = 1) of 1 jaar (n = 1). De patiënten van wie de leeftijd bekend was, waren tussen 28 en 58 jaar oud (mediaan 38 jaar). In de meeste gevallen hadden de patiënten geen voorgeschiedenis van geneesmiddelafhankelijkheid of psychiatrische co-morbiditeit.
- Er moet aan renale tubulaire acidose gedacht worden bij patiënten op ibuprofen + codeïne die zich aanbieden met onverklaarbare hypokaliëmie en metabole acidose of symptomen die kunnen wijzen op renale tubulaire acidose, zoals algemene zwakte of verminderd bewustzijn.
- Er wordt een waarschuwing voor dit risico opgenomen in de SKP's en bijsluiters van de specialiteiten met ibuprofen + codeïne.^{1,2}



Op basis van literatuuronderzoek en gegevens uit de Ierse en Europese databases voor geneesmiddelenbewaking werden 24 gevallen van **renale tubulaire acidose** en 8 gevallen van **hypokaliëmie** (zonder renale tubulaire acidose) geïdentificeerd met ibuprofen+codeïne. Er werden ook 6 gevallen van renale tubulaire acidose met ibuprofen alleen geïdentificeerd. De patiënten van wie de leeftijd bekend was (n = 31) waren tussen 28 à 58 jaar oud (mediaan 38 jaar). In de meeste gevallen hadden de patiënten geen voorgeschiedenis van geneesmiddelafhankelijkheid of psychiatrische co-morbiditeit. De ongewenste effecten werden meestal gezien na gebruik van de associatie in hoge doses (meestal tussen de 12 à 40-60 tabletten per dag), gedurende enkele maanden tot jaren.

In de Europese database voor geneesmiddelenbewaking werd ook gezocht naar gevallen van **misbruik en afhankelijkheid** met de associatie ibuprofen+codeïne: er werden 99 gevallen van afhankelijkheid en 48 gevallen van geneesmiddelmisbruik geïdentificeerd waarvoor de associatie het enige verdachte geneesmiddel was. De meest frequent gemelde ongewenste effecten waren: gastro-intestinale bloeding, anemie, ulcus pepticum/ gastro-intestinale perforatie, acute nierinsufficiëntie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was ongeveer 40 jaar.

De meeste gevallen werden gemeld in landen waar, anders dan in België, ibuprofen + codeïne vrij verkrijgbaar is.

Commentaar van het BCFI

- De vaste associatie ibuprofen + codeïne kan afhankelijkheid veroorzaken, waardoor langdurig hoge doses ibuprofen gebruikt worden. Naast de gekende risico's van ibuprofen (bv. gastro-intestinale ongewenste effecten, ... : zie Repertorium 9.1.1.), moet rekening gehouden worden met een risico van renale tubulaire acidose en hypokaliëmie. De aanbeveling van het PRAC om dit risico te vermelden in de SKP versterkt onze boodschap in het Repertorium hoofdstuk 8.3.2.: *“De plaats van de associatie ibuprofen + codeïne is niet duidelijk en het gebruik ervan zou moeten beperkt zijn in de tijd.”* Uit de veiligheidsgegevens blijkt dat de meldingen ook jonge personen betreffen (gemiddelde leeftijd ongeveer 40 jaar) en personen zonder bekende voorgeschiedenis van geneesmiddelafhankelijkheid of psychiatrische stoornissen.
- In dit artikel wordt hypokaliëmie onder de aandacht gebracht. Dit mag niet verward worden met het risico van hyperkaliëmie door NSAID's, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken.
- Gezien het risico van afhankelijkheid aan tramadol kan een soortgelijk risico niet uitgesloten worden met de vaste associatie tramadol + dexketoprofen.
- **Besluit:** vaste associaties van een opioïd en een NSAID zijn in principe af te raden, en als ze toch gebruikt wordt, dan enkel voor zeer kortdurende behandelingen. Wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt zouden moeten worden, is het beter te opteren voor de individuele componenten in aparte specialiteiten. Dit laat toe de dosis beter aan te passen en vermindert het risico op ongewenste effecten door het NSAID.

Specifieke bronnen

- 1 EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022 News 30/09/22
- 2 EMA. PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/781568/2022 (24/10/22)

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.