

## ARTIKELS

### Directe orale anticoagulantia (DOAC's): let op met de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Nogal wat patiënten behandeld met directe orale anticoagulantia (DOAC's), nemen deze middelen in een niet-adequate dosering, bv. omdat onvoldoende wordt rekening gehouden met de nierfunctie. In de praktijk is het, zeker bij ouderen, niet gemakkelijk om de nierfunctie op elk ogenblik correct in te schatten, en het is onmogelijk om het anticoagulerend en dus beschermend effect van DOAC's te monitoren. Dit maakt dat het voorschrijven van DOAC's niet zo simpel is als het lijkt.

### Het gebruik van lachgas voor lichte sedatie in de tandartspraktijk

In dit artikel wordt aandacht besteed aan het gebruik van lachgas-zuurstofmengsels met maximaal 50% lachgas voor lichte sedatie in de tandartspraktijk, vooral op basis van een advies van de Hoge Gezondheidsraad (2016). Aandacht gaat naar de patiëntengroepen die in aanmerking kunnen komen voor lichte sedatie met lachgas, en naar de elementen die noodzakelijk zijn om een goed gebruik ervan te waarborgen (selectie en opvolging van de patiënten, contra-indicaties en risico's voor de patiënt en de zorgverstrekker).

### Dankwoord aan de experts

#### RECENTE INFORMATIE: november 2017



#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

• baricitinib



#### Nieuwigheden in de oncologie

• venetoclax

#### GENEESMIDELENBEWAKING

### Baclofen in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid: ongunstige risico-batenverhouding

Recente gegevens versterken de conclusie van de [Folia van april 2016](#) dat baclofen geen plaats heeft in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid, een toepassing die trouwens niet als indicatie vermeld wordt in België in de SKP's van de specialiteiten op basis van baclofen.

---

### Deze maand in de Folia

Er werd in de Folia al meerdere keren ingegaan op de plaats van de verschillende orale anticoagulantia. Als langdurige preventie van trombo-embolische events met orale anticoagulantia aangewezen is, is het zeker belangrijk een weloverwogen afweging te maken bij de keuze van het orale anticoagulans en er steeds over te blijven waken om de aangepaste dosis te gebruiken. In het geval van vitamine K-antagonisten wordt de dosering afgestemd op de INR en weet men dat er een optimaal effect wordt bereikt indien de INR binnen bepaalde grenzen blijft. Voor de directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn er een aantal factoren die dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen maken, zoals bijvoorbeeld veranderingen van de nierfunctie. Men moet de dosering aanpassen volgens de aanbevelingen in de SKP's, maar in de praktijk wordt vastgesteld dat dit niet altijd correct gebeurt. In deze Folia wordt ingegaan op de factoren waarmee men rekening moet houden bij de dosisbepaling van DOAC's en welke moeilijkheden er hierrond nog zijn.

Lichte sedatie met een lachgas-zuurstofmengsel kan een optie zijn bij een tandheelkundige ingreep. Om dit in de praktijk goed te gebruiken moet men zich ten volle bewust zijn van de voor- en nadelen en mogelijke contra-indicaties voor patiënt en zorgverstrekker. Dit wordt in deze Folia uitgebreid besproken.

# Directe orale anticoagulantia (DOAC's): let op met de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

## Samenvatting

De directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden vaak langdurig gebruikt voor de preventie van trombo-embolische events, onder andere bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Gegevens afkomstig uit een Amerikaanse studie en van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) wijzen erop dat de in de praktijk gebruikte doses DOAC's niet zelden afwijken van de doses die in de SKP's worden aanbevolen of in de studies zijn geëvalueerd. De klinische gevolgen van deze afwijkende doses zijn niet gemakkelijk in te schatten. Een van de belangrijkste factoren waarmee men bij de bepaling van de dosis van de DOAC's rekening moet houden is de nierfunctie, vooral bij ouderen. In de praktijk is het echter niet eenvoudig om de nierfunctie op elk ogenblik correct in te schatten gezien de vele factoren die de nierfunctie kunnen wijzigen en de belangrijke individuele variaties [zie [Folia augustus 2010](#) en [december 2010](#)]. Het voorschrijven van een DOAC is dus niet zo eenvoudig als het lijkt.

Langdurige antitrombotische behandeling is aangewezen ter preventie van trombo-embolische events, onder andere bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met hoog trombo-embolisch risico (d.w.z. met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq 2$ , zie [Folia maart 2012](#)). De plaats van directe orale anticoagulantia (DOAC's) (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd besproken in de [Folia van mei 2014](#) en [januari 2017](#).

De DOAC's zijn, net als de vitamine K-antagonisten (VKA's), geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge, wat betekent dat het verschil tussen de therapeutische dosis en de toxische dosis gering is. Voor de DOAC's wordt in de SKP's een standaarddosis vermeld voor de preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, en vermindering van de dosis wordt aanbevolen bij verminderde nierfunctie (zie hieronder). In de praktijk is het echter niet eenvoudig om de nierfunctie op elk ogenblik correct in te schatten, vooral bij ouderen, gezien de vele factoren die de nierfunctie kunnen wijzigen en de belangrijke individuele variaties [zie [Folia augustus 2010](#) en [december 2010](#)]. Andere factoren zoals gevorderde leeftijd (> 75 jaar), laag lichaamsgewicht, inname van bepaalde geneesmiddelen, of het vergeten innemen van één enkele dosis kunnen ook de doeltreffendheid van DOAC's beïnvloeden. Verder is het niet eenvoudig om de klinische gevolgen van een – soms tijdelijke – over- of onderdosering te beoordelen in termen van het inschatten van het risico van respectievelijk bloeding of trombo-

embolisch event.

De resultaten van een retrospectieve studie<sup>1</sup> op basis van administratieve gegevens van ongeveer 15.000 patiënten in de Verenigde Staten suggereren dat DOAC's vrij vaak worden gebruikt aan een voor de patiënt niet gepaste dosis als men de aanbevelingen van de SKP als basis neemt. In deze Amerikaanse studie ging het meestal om gevallen van overdosering (bv. bij patiënten met nierinsufficiëntie waarbij vermindering van de dosis vereist was) maar gevallen van onderdosering werden eveneens gemeld (bv. bij oudere patiënten zonder nieraantasting waarbij geen vermindering van de dosis vereist was). De auteurs stellen dat andere studies nodig zijn om beter te kunnen evalueren wat de dosis van de DOAC's zou moeten zijn, vooral bij patiënten met verminderde nierfunctie.

In België wees het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) in zijn rapport "Antistolling en voorkamerfibrillatie"<sup>2</sup> ook op het feit dat een aanzienlijk deel (43%) van de Belgische patiënten in de praktijk behandeld worden met een dosis DOAC's die lager is dan deze onderzocht in de klinische studies. Dit is een probleem omdat de arts bij gebrek aan de mogelijkheid van monitoring van het anticoagulerend effect van de DOAC's niet kan controleren of de patiënt een adequate dosis krijgt. Het is dus mogelijk dat bepaalde patiënten onder DOAC's niet voldoende beschermd zijn.

## Commentaar van het BCFI

Deze gegevens wijzen er nogmaals op dat het niet op regelmatige basis kunnen controleren van het anticoagulerend effect van de DOAC's, in tegenstelling tot VKA's, een nadeel is. Met de DOAC's kan men hooguit de dosering en specifieke aanbevelingen opvolgen die in de SKP vermeld zijn (zie hieronder), maar men weet niet precies wat het anticoagulerend effect is dat bekomen wordt bij een bepaalde patiënt. De moeilijkheid om de nierfunctie te volgen, met name bij oudere patiënten, is eveneens een probleem. Het BCFI blijft dan ook van mening dat VKA's in de meeste gevallen de eerste keuze blijven, zeker bij langdurige behandeling bij ouderen, behalve bij patiënten bij wie ondanks goede therapietrouw de INR moeilijk te stabiliseren is.

## Dosering en doseringsaanpassing van de DOAC's volgens de SKP's

De doseringen van DOAC's voor de preventie van trombo-embolische events in het kader van voorkamerfibrillatie, zoals vermeld in de SKP's, evenals de aanpassingen ervan, bv. bij nierinsufficiëntie, worden hieronder samengevat.

### Apixaban

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie: 10 mg p.d. in 2 doses.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte en matige

nierinsufficiëntie.

- Vermindering van de dosis tot 5 mg p.d. in twee doses bij:
  - ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min);
  - serumcreatinine  $\geq$  1,5 mg/dl wanneer leeftijd  $\geq$  80 jaar of lichaamsgewicht  $\leq$  60 kg.

#### Dabigatran

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie: 300 mg p.d. in 2 doses.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte en matige nierinsufficiëntie.
- Vermindering van de dosis tot 220 mg p.d. in 2 doses bij:
  - patiënten > 80 jaar;
  - patiënten gelijktijdig behandeld met verapamil;
  - patiënten met een hoog bloedingsrisico en een gering trombo-embolisch risico.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is een contra-indicatie.

#### Edoxaban

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie : 60 mg p.d. in 1 dosis.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte nierinsufficiëntie.
- Vermindering van de dosis tot 30 mg p.d. in 1 dosis bij
  - matige tot ernstige nierinsufficiëntie;
  - lichaamsgewicht < 60 kg;
  - patiënten gelijktijdig behandeld met ciclosporine of erythromycine (potente inhibitoren van P-gp).

#### Rivaroxaban

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie: 20 mg p.d. in 1 dosis.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte nierinsufficiëntie.
- Vermindering van de dosis tot 15 mg p.d. in 1 dosis bij:
  - matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

#### Specifieke bronnen

1 X. Yao, N.D. Shah, L.R. Sangaralingham et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. J Am Coll Cardiol 2017 ; 69 :2779-90

2 KCE. Antistolling en voorkamerfibrillatie. KCE Reports 279A, via <https://kce.fgov.be/nl/antistolling-en-voorkamerfibrillatie>

# Het gebruik van lachgas voor lichte sedatie in de tandartspraktijk

## Samenvatting

Lichte sedatie met een lachgas-zuurstofmengsel met maximaal 50% lachgas kan een optie zijn wanneer een gedragsmatige aanpak niet volstaat om een tandheelkundige ingreep te kunnen uitvoeren. Dit kan, meer concreet, een behandelingsoptie zijn bij overmatig angstige patiënten, bij kinderen of bij patiënten met een beperking. Goed gebruik van lachgas in het kader van lichte sedatie vereist voldoende kennis van de voor- en nadelen ervan, en van de contra-indicaties. Ook het effect op de zorgverstrekkers die herhaaldelijk contact hebben met lachgas moet gekend zijn en in rekening gebracht worden.

## Inleiding

- De tandarts wordt soms geconfronteerd met overmatig angstige patiënten of patiënten die onvoldoende meewerken, bijvoorbeeld door een verstandelijke of fysieke beperking. In de meeste gevallen kan de ingreep toch worden uitgevoerd dankzij een gedragsmatige aanpak: vertrouwen wekken door regelmatig contact met de tandarts, de ingreep zo pijnloos mogelijk laten gebeuren, duidelijke uitleg over wat gaat gebeuren, duidelijke afspraken over de communicatie tijdens de ingreep, eventueel ademhalingsoefeningen. Wanneer de gedragsmatige aanpak niet volstaat, wordt soms een beroep gedaan op zogenaamde "lichte sedatie".
- "Lichte sedatie", ook soms "minimale sedatie" genoemd, is een techniek waarbij door toediening van een geneesmiddel de angst en de stress van de patiënt worden verminderd, maar waarbij het bewustzijn niet daalt, verbale communicatie mogelijk blijft, en de respiratoire en cardiovasculaire functies intact blijven. Lichte sedatie kan bereikt worden met een mengsel van lachgas (maximaal 50%) en zuurstof, en dit kan bij gebruik in de tandheelkunde toelaten om diepe sedatie en algemene anesthesie zoveel mogelijk te vermijden. Dit artikel handelt over deze vorm van lichte sedatie en is gebaseerd op het advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) "Aanbevelingen inzake het gebruik van lachgas-zuurstofmengsels ( $N_2O \leq 50\%$ ) voor minimale sedatie in en buiten zorginstellingen" (Advies nr. 9299), en op enkele andere publicaties (zie "Algemene bronnen"). In een *nota* op het einde van dit artikel wordt ook ingegaan op een *Cochrane Review* over sedatie bij kinderen die een tandheelkundige ingreep ondergaan, en over het gebruik van benzodiazepines in het kader van lichte sedatie.

## Lachgas-zuurstofmengsels met maximaal 50% lachgas voor lichte sedatie

- Op voorwaarde dat tijdens de ingreep geen andere

sederende middelen worden toegediend, zorgt gebruik van een mengsel van lachgas (maximaal 50%) en zuurstof voor een lichte sedatie.

- Er zijn twee mogelijke systemen van toediening.
  1. Een titreerbaar systeem waarbij wordt gestart met 100% zuurstof, waarna de lachgasconcentratie stapsgewijze wordt opgevoerd tot de gewenste sedatie is bereikt (met een beperking tot maximaal 50% lachgas). Het is vooral deze methode die in de tandheelkunde gebruikt wordt.
  2. Een vast systeem dat 50% lachgas + 50% zuurstof afgeeft.
- Er dient beklemtoond dat, hoewel bij toepassing van lichte sedatie met lachgas enige pijnstilling wordt bekomen, een optimale lokale anesthesie essentieel blijft.
- Zuurstof en lachgas, alsook de mengsels ervan (50 % zuurstof / 50 % lachgas) zijn als geneesmiddel vergund en kunnen voorgeschreven worden door tandartsen en artsen indien ze ten hoogste 50% lachgas bevatten.
- Er is enkel terugbetaling van specialiteiten met mengsels van 50% lachgas / 50 % zuurstof indien de behandeling toegepast wordt in hospitaalmilieu en dit slechts onder bepaalde voorwaarden (hoofdstuk IV).

## Aanbevelingen voor goed gebruik van lichte sedatie met lachgas in de tandartspraktijk

Om een goed gebruik van lachgas te waarborgen, is het belangrijk dat de tandarts voldoende kennis heeft van de voor- en nadelen en van de contra-indicaties van lachgas. De HGR formuleert hierover in haar advies een aantal aanbevelingen.

- Lachgas-zuurstofmengsels voor lichte sedatie zouden enkel mogen worden toegediend door tandartsen die een specifieke en gecertificeerde opleiding hebben gevolgd. De [Belgische Raad van de Tandheelkunde](#) heeft in 2013 daarover een advies uitgebracht; de bestaande opleidingen worden meer in detail beschreven in het [Advies van de HGR](#).
- De tandarts die de ingreep uitvoert, zou moeten bijgestaan worden door een persoon die het lachgas toedient en de patiënt bewaakt. Ook voor deze personen wordt een opleiding aanbevolen.
- Patiënten dienen correct te worden geselecteerd, met een goede medische anamnese (vaststellen van de ASA-score; nagaan van [eventuele contra-indicaties](#)). Enkel ASA 1- en ASA 2-patiënten komen in aanmerking voor lichte sedatie door de tandarts; voor patiënten met een ASA-score > 2 is specialistisch advies en tussenkomst van een anesthesist noodzakelijk.

De ASA-score is een score die gebruikt wordt om het anesthesierisico in te schatten, en is een maat voor

inschatting van de algemene gezondheidstoestand van de patiënt.

- ASA 1: gezonde patiënt
- ASA 2: patiënt met een lichte systemische aandoening zonder beperking van de dagelijkse activiteit
- ASA 3: patiënt met een systemische aandoening met beperking van de dagelijkse activiteit
- ASA 4: patiënt met een ernstige, levensbedreigende systemische aandoening
- ASA 5: patiënt die binnen 24 uur zal overlijden indien geen chirurgische ingreep plaatsvindt

- Er dient continue en nauwgezette klinische observatie van de patiënt te zijn, zowel tijdens de inhalatie van het lachgasmengsel als nadien tot op het ogenblik dat de patiënt weer helemaal wakker is. Hierbij dient gelet te worden op het algemeen welbevinden, het bewustzijn, de ademhaling (die niet belemmerd mag zijn) en de bloedcirculatie (kleur van de huid en slijmvliezen, aangevuld met bepaling van de zuurstofsaturatie door pulsoximetrie). In verband met het volgen van de ademhalingskwaliteit door pulsoximetrie is het belangrijk te weten dat dit een minder betrouwbaar en misleidend hulpmiddel kan zijn om ademhalingsproblemen (belemmering, te trage ademhaling) op het spoor te komen. Inderdaad kan het, als gevolg van het toedienen van zuivere zuurstof vóór starten van de procedure (bij toepassing van het titreerbaar systeem) en constante toevoer van minstens 50% O<sub>2</sub> tijdens de procedure, tot 4 minuten duren alvorens bij een persisterende apneu of luchtwegobstructie de zuurstofsaturatie kritisch lage waarden bereikt (< 90%). Continue klinische observatie van de ademhaling is bijgevolg zeer belangrijk.
- Er wordt aanbevolen om na stoppen van de lachgasinhalatie gedurende enkele minuten zuivere zuurstof toe te dienen en de patiënt nog minimaal 15 minuten te observeren totdat het bewustzijn, het evenwicht en de motoriek weer volledig zijn genormaliseerd.

### Contra-indicaties en risico's: de patiënt

- Lichte sedatie met lachgas is gecontra-indiceerd bij volgende patiënten.

– Patiënten met ASA-score > 2.

De ASA-score is een score die gebruikt wordt om het anesthesierisico in te schatten, en is een maat voor inschatting van de algemene gezondheidstoestand van de patiënt.

- ASA 1: gezonde patiënt
- ASA 2: patiënt met een lichte systemische aandoening zonder beperking van de dagelijkse activiteit
- ASA 3: patiënt met een systemische aandoening met beperking van de dagelijkse activiteit
- ASA 4: patiënt met een ernstige, levensbedreigende systemische aandoening
- ASA 5: patiënt die binnen 24 uur zal overlijden indien geen chirurgische ingreep plaatsvindt

– Patiënten bij wie een goede medewerking tijdens de toediening niet kan gegarandeerd worden (bv. maskerfobie). Leeftijd op zich is geen absolute contra-indicatie, en lachgassedatie kan in de pediatrie tandheelkunde gebruikt worden voor kinderen van alle

leeftijden. Bij kinderen < 1 jaar is de kans op potentieel ernstige ongewenste effecten (bv. ademhalingsdepressie; zuurstofdesaturatie) groter.

– Patiënten bij wie de mogelijke overdruk door opstapeling van lachgas in lichaamsholten, tot ruptuur kan leiden (bv. pneumothorax, bepaalde aandoeningen van de sinussen en het middenoor).

– Patiënten met vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie of een genetische aandoening van het vitamine B<sub>12</sub>/foliumzuurmetabolisme (homocystinurie, tyrosinemie type 1, methylmalonacidemie, methionine-synthetase-deficiëntie) wegens interferentie van lachgas met het metabolisme van vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur.

– Wanneer de patiënt reeds geneesmiddelen neemt met sederende eigenschappen, is het risico van overdreven sedatie verhoogd. Het recent opstarten van geneesmiddelen met sederende eigenschappen of recente wijzigingen in de dosering ervan wordt dan ook als een contra-indicatie beschouwd. Wanneer een patiënt al langere tijd psychofarmaca neemt, kan wel lachgassedatie worden toegepast.

- Er wordt ook gewaarschuwd voor de mogelijkheid dat zuurstof in de lachgas-zuurstofmengsels de longtoxiciteit van bepaalde geneesmiddelen kan versterken (bleomycine, nitrofurantoïne, amiodaron). Vroegere of huidige behandeling met deze middelen wordt in sommige bronnen als contra-indicatie beschouwd.
- Het eerste trimester van de zwangerschap is een contra-indicatie voor lichte sedatie met lachgas. Volgens sommige bronnen is er ook een contra-indicatie bij vrouwen die zwanger kunnen worden en vrouwen in het tweede trimester van de zwangerschap. Deze terughoudendheid is wel gebaseerd op observaties bij zorgverstrekkers met chronisch contact met lachgas (en andere anesthetica) (zie verder).
- Het veiligheidsprofiel van lachgas-zuurstofmengsels met maximaal 50% lachgas is bij correcte toepassing gunstig. Bij de patiënt kunnen wel volgende acute ongewenste effecten optreden.

– Frequent: misselijkheid en braken.

– Zelden: euforie, dysforie, paradoxale opwindings, paresthesiën, wijziging van de zintuiglijke waarnemingen, slapeloosheid, duizeligheid, oorspin.

– Zeer zelden: ademhalingscomplicaties; deze werden vooral gezien bij kinderen < 1 jaar of bij gelijktijdig gebruik van andere sedativa.

Deze ongewenste effecten verdwijnen enkele minuten na het stopzetten van de toediening. Hoewel er bij stopzetten van de toediening van een lachgas-zuurstofmengsel met maximaal 50% lachgas een snelle en volledige terugkeer naar de uitgangssituatie is, wordt aangeraden om gedurende 2 uur na de behandeling geen voertuig te besturen noch machines te bedienen.

## Contra-indicaties en risico's: de zorgverstrekker

- Bij inhalatie van hoge concentraties lachgas (> 50%, zoals in het kader van anesthesie) en bij langdurige blootstelling (bv. werkgerelateerde blootstelling in slecht geventileerde ruimtes) is er evidentie voor hematologische toxiciteit (macrocytaire anemie) en neurologische toxiciteit (neuropathie), dit ook als gevolg van de interferentie van lachgas met het metabolisme van vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur. Voor zorgverstrekkers die herhaaldelijk in contact komen met lachgas, gelden dan ook een aantal voorzorgsmaatregelen. Bijzondere aandacht moet gaan naar de lachgasapparatuur, naar de behandelruimte (o.a. ventilatie) en naar correct transport en opslag van de gascilinders. Er wordt aanbevolen om de professionele blootstelling van de zorgverstrekkers aan lachgas te monitoren: een gemiddelde waarde van 50 ppm over een werkdag van 8 uur mag niet overschreden worden. Dat afwijkingen in het vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuurmetabolisme een contra-indicatie vormen voor behandeling met lachgas werd hoger reeds vermeld voor de patiënten, maar ook als de zorgverstrekkers daaraan lijden moet er de nodige aandacht aan besteed worden.
- Voor de zorgverstrekkers geldt dat vrouwen die zwanger kunnen worden, en vrouwen in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap geen lachgassedatie mogen uitvoeren of hierbij aanwezig mogen zijn. Deze voorzichtige houding is gebaseerd op bevindingen (abortus en infertilititeit) bij zorgverstrekkers (anesthesisten, assistend personeel) die in slecht geventileerde ruimtes chronisch waren blootgesteld aan lachgas (in allerlei concentraties, en in associatie met allerlei andere anesthetica). Er is onduidelijkheid over de dosis lachgas waarvoor dit geldt, en de grootte van het risico. Ook mineure neurotoxische effecten op lange termijn bij het kind worden niet uitgesloten. Er zijn daarentegen geen aanwijzingen dat lachgas een belangrijke oorzaak is van congenitale afwijkingen. Gegevens over het effect van blootstelling tijdens het derde trimester zijn beperkt, en langetermijn-neurotoxiciteitsstudies in dit verband zijn gewenst.

## Nota

- In een *Cochrane Review* (2012) werd nagegaan wat de evidentie is voor de doeltreffendheid van lichte sedatie bij kinderen die een tandheelkundig(e) onderzoek/ingreep moeten ondergaan. Enkel voor midazolam oraal (in België is deze vorm niet beschikbaar) en voor lachgas/zuurstof-mengsels met maximaal 50% lachgas is er enige evidentie voor een gunstig effect op het gedrag bij het kind. Andere benzodiazepines werden niet onderzocht in deze indicatie, of de studies ermee voldeden niet aan de selectiecriteria voor opname in de *Cochrane Review*.

De *Cochrane Review* includeerde 36 studies (2.810 patiënten

met gemiddelde leeftijd van 4,7 jaar); er werden 28 verschillende sedativa onderzocht, al dan niet in combinatie met een lachgas-zuurstofmengsel (max. 50 % lachgas). Het primaire eindpunt was het effect op het gedrag van het kind. De kwaliteit van de studies was laag, met in de meeste studies een onduidelijk en waarschijnlijk hoog risico van bias. Enkel voor midazolam oraal (in België is deze vorm niet beschikbaar) en voor lachgas konden de auteurs tot een conclusie komen: voor midazolam oraal (dosering tussen 0,25 mg/kg en 0,75 mg/kg) en voor lachgas/zuurstofmengsels (max. 50% lachgas) is er enige evidentie dat ze het gedrag van het kind gunstig beïnvloeden.

- In verband met het gebruik van orale benzodiazepines voor lichte sedatie in de tandartspraktijk, dient opgemerkt dat de aanvang, mate en duur van sedatie individueel sterk wisselend zijn, en er dient rekening te worden gehouden met de risico's, waaronder zeker het gevaar bij het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine na de behandeling. Het gebruik van orale benzodiazepines in deze indicatie staat dan ook ter discussie.
- Inhalatie van lachgas wordt soms recreatief gebruikt voor het bekomen van een euforisch gevoel. Dit misbruik kan echter leiden tot hematologische toxiciteit (macrocytaire anemie) en neurologische toxiciteit (neuropathie), tot ernstige psychiatrische (bv. psychotische) reacties en overlijdens door asfyxie.
- Lachgas (N<sub>2</sub>O) kan in belangrijke mate bijdragen tot het broeikaseffect (310 maal sterker dan CO<sub>2</sub>) door aantasting van de ozonlaag. Medisch gebruik is echter slechts een zeer kleine bron van N<sub>2</sub>O-emissie.

## Algemene bronnen

- Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake het gebruik van lachgas-zuurstofmengsels (N<sub>2</sub>O ≤ 50%) voor minimale sedatie in en buiten zorginstellingen. Advies nr. 9299, november 2016, via <http://www.health.belgium.be/nl/advies-9299-lachgaz>

- The European Society of Anaesthesiology task force on the use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practice. The current place of nitrous oxide in clinical practice An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology* 2015,32:1-4

- Council of European Dentists (CED). The use of nitrous oxide inhalation sedation in dentistry. CED-resolution. Mei 2002 (CED-DOC-2012-007-E-FIN), via <https://www.ond.pt/noticias/2012/06/201205cedsedacaoconsciente.pdf>

- Broers et al. Voorwaarden voor het toepassen van lichte (inhalatie)sedatie in de tandheelkunde door middel van zuurstof-lachgas door tandartsen, artsen en mondhygiënist. *Conceptrichtlijn*. Oktober 2015, via [https://www.ant-tandartsen.nl/uploads/downloads/conceptdocument\\_voorwaarden\\_lachgassedatie\\_20151027.pdf](https://www.ant-tandartsen.nl/uploads/downloads/conceptdocument_voorwaarden_lachgassedatie_20151027.pdf)

- Briggs GG en Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation. 11de editie (elektronische versie)

- Lourenço-Matharu L, Ashley PF, Furness S. Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD003877 (doi: [10.1002/14651858.CD003877.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003877.pub4).)



## Dankwoord aan de experts

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De drie hoofdredacteuren worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen.

Bij de voorbereiding van de artikelen worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

We danken in het bijzonder volgende experts die hun commentaren zonden op de teksten verschenen in de Folia van 2017 :

K. Allegaert, JF Baurain, C. Bizimungu, R. Cauwels, L. Christiaens, M. Coppens, F. De Baets, J. De Hoon, E. De Leenheer, P. Durez, P. Gevaert, S. Goemare, G. Goesaert, A. Goossens, A. Grégoire, H. Habraken, J. Hamdani, B. Keymeulen, V. Kruse, P. Leroy, C. Lescrainier, E. Leuridan, J.

Longueville, K. Maertens, U. Maniewski, L. Martens, C. Mathieu, N. Mortier, F. Nobels, W. Peetermans, M. Ponchon, K. Roelens, S. Rottey, P. Soentjens, D. Tennstedt, G. Top, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, C. Vandermeulen, M. Van Winckel, S. Verhulst, C. Veys, AM Vints.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen.

We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteuren

Prof dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux



### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- [baricitinib](#)



### Nieuwigheden in de oncologie

- [venetoclax](#)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).



### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### [baricitinib](#)

Baricitinib (**Olumiant**▼; hoofdstuk 12.3.2.24.) is een proteïne-kinase-inhibitor van de familie van de Januskinasen (JAK), zoals tofacitinib (Xeljanz®, zie [Recente informatie oktober 2017](#)). Baricitinib en tofacitinib worden langs orale weg gebruikt voor de basisbehandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, bij onvoldoende antwoord op of intolerantie voor één of meerdere klassieke *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's), in monotherapie of in associatie met methotrexaat (zie 9.2. [Chronische artritis](#)). De voornaamste ongewenste effecten van baricitinib zijn hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit, hyperlipidemie, veneuze trombo-embolie, en, zoals met alle immunosuppressiva, verhoogde gevoeligheid voor infecties. Een verhoogd risico van maligniteiten is niet uit te sluiten.

In associatie met methotrexaat bleek baricitinib even doeltreffend als adalimumab (een TNF-remmer), en in

monotherapie was baricitinib doeltreffender dan methotrexaat in termen van vermindering van de ernst van de symptomen en progressie van de gewrichtsaantasting. Het gebruiksgemak van orale toediening van JAK-remmers ten opzichte van andere biologische behandelingen mag hun soms ernstige ongewenste effecten en de onzekerheid over hun veiligheid op lange termijn niet doen vergeten. De plaats van JAK-remmers moet voorbehouden worden voor patiënten die niet reageren op andere biologische middelen zoals de TNF-remmers. De kostprijs voor één maand behandeling met baricitinib bedraagt € 1.045.<sup>1</sup>



### Nieuwigheden in de oncologie

#### [venetoclax](#)

Venetoclax (**Venclyxto**▼; hoofdstuk 13.8.), een selectieve inhibitor van het anti-apoptotische BCL-2-eiwit, heeft als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van chronische lymfatische leukemie (CLL). De voornaamste ongewenste effecten van venetoclax zijn tumorlysisyndroom, immunosuppressie, gastro-intestinale stoornissen, hyperfosfatemie en teratogeniteit. Venetoclax is een substraat van CYP3A4 en P-gp, en een inhibitor van P-gp (zie [Tabel Ic. In Inl. 6.3](#) en [Tabel Id. in Inl.6.3](#)). Venetoclax werd door het EMA vergund onder "*conditional approval*", d.w.z. op basis van beperkte gegevens en mits jaarlijkse evaluatie door het EMA van nieuwe gegevens over doeltreffendheid en veiligheid. Het gaat om een weesgeneesmiddel. De kostprijs voor één maand behandeling bedraagt € 7.909.<sup>2</sup>

#### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> [European public assessment report Olumiant](#)®; Two new drugs for rheumatoid arthritis. DTB 2017; 55: 102-105 ; RA Colbert. JAK inhibitors taking on psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017 ; 377 :1582-1584

<sup>2</sup> [European public assessment report Venclyxto](#)®; Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia. The Medical Letter 2016 ; 58 : 101102



## Baclofen in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid: ongunstige risico-batenverhouding

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 07/09/17]

### Samenvatting

Het Franse Geneesmiddelenagentschap gaf in 2014 een "tijdelijke toelating" voor gebruik van **baclofen** in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid. Onlangs verscherpte het Franse Agentschap de voorwaarden van deze tijdelijke toediening, dit naar aanleiding van aanwijzingen uit een epidemiologisch onderzoek van een **ongunstig veiligheidsprofiel**. Daarenboven kon in een recent gepubliceerd placebogecontroleerd onderzoek de **werkzaamheid** van baclofen in het kader van alcoholmisbruik **niet** worden **aangetoond**. Dit versterkt de conclusie van de **Folia van april 2016** dat baclofen niet aan te raden is in het kader van terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.

Gebruik van baclofen in het kader van alcoholafhankelijkheid wordt in de Belgische SKP, net zoals in Frankrijk, niet als indicatie vermeld. Het Franse Geneesmiddelenagentschap verleende in 2014 wel een "tijdelijke toelating" (RTU, *Recommandation temporaire d'utilisation*)<sup>1</sup> om baclofen onder bepaalde voorwaarden te gebruiken in het kader van behoud van alcoholabstinentie of van verminderen van problematisch alcoholgebruik, dit in afwachting van meer gegevens over doeltreffendheid en veiligheid [zie ook **Folia april 2016**]. De dagdosis baclofen die in het kader van deze tijdelijke toelating was voorzien, kon oplopen tot 120 mg of zelfs, onder strikte voorwaarden, 180 mg (tot maximaal 300 mg) per dag, wat beduidend hoger is dan de gebruikelijke dosering voor de klassieke indicaties van baclofen.

### Het veiligheidsprobleem

Het Franse Geneesmiddelenagentschap besliste onlangs dat de dosis baclofen in het kader van alcoholafhankelijkheid nog maximum 80 mg per dag mag bedragen.<sup>2</sup>

Het Franse Geneesmiddelenagentschap benadrukt dat bij patiënten die doses hoger dan 80 mg baclofen per dag nemen, de dosis geleidelijk moet worden afgebouwd (vermindering met 10 tot 15 mg om de 2 dagen), dit om het risico van ontwenningverschijnselen die kunnen optreden bij plots stoppen (o.a. hallucinaties en verwardheid) te verminderen.

Deze beslissing komt er na aanwijzingen uit een Frans epidemiologisch onderzoek van een dosisafhankelijke toename van het risico van hospitalisatie en overlijden met

baclofen in vergelijking met geneesmiddelen vergund in het kader van terugvalpreventie (acamprosaat, naltrexon, nalmefeen, disulfiram)<sup>3</sup>. Er werden met baclofen meer intoxicaties met geneesmiddelen (o.a. hypnotica en sedativa) gezien en het aantal epilepsie-aanvallen en zogenaamde "onverklaarde overlijdens" bleek verhoogd. Dit werd vooral vastgesteld vanaf een dosis van 180 mg baclofen per dag. Los van dit onderzoek zijn er alarmerende rapporten vanuit antigifcentra in Frankrijk over soms ernstige intoxicaties met baclofen.<sup>4</sup>

### Geen bewezen werkzaamheid

Over de werkzaamheid verschenen onlangs de resultaten van de Alpidir-studie<sup>5</sup>, één van de twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies waarnaar werd verwezen in de **Folia van april 2016**. Er was met baclofen (getitreerd tot een maximale dosis van 180 mg per dag) geen voordeel in termen van bereiken van abstinentie (d.w.z. het stoppen van het alcoholgebruik; primair eindpunt), noch in termen van vermindering van het alcoholgebruik (secundair eindpunt). De mate van *craving* (d.w.z. de hunkering naar alcohol; een secundair eindpunt) was statistisch significant gedaald ten opzichte van placebo. De verwachte ongewenste effecten (o.a. slaperigheid, slaapstoornissen, asthenie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesieën, nausea) waren duidelijk frequenter in de baclofengroep. Daarnaast nam in de baclofengroep de incidentie van angst toe met de behandelingsduur en was die het hoogst tijdens de afbouwperiode.

### Conclusie van het BCFI

De hier besproken gegevens tonen een ongunstige risico-batenverhouding van baclofen in het kader van de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid, en versterken de conclusie van de **Folia van april 2016** dat baclofen in deze indicatie niet aan te raden is.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). LIORESAL 10 mg, comprimé sécable - BACLOFENE Zentiva 10 mg, comprimé. [Website Franse geneesmiddelenagentschap](#) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé of ansm)

<sup>2</sup> Website Franse geneesmiddelenagentschap (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé of ansm), [bericht van 25/07/17](#).

<sup>3</sup> Website Franse geneesmiddelenagentschap (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé of ansm), [bericht van 03/07/17](#).

<sup>4</sup> Pelissier F, de Haro L, Cordona F, Picot C et al. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008-2013. *Clin Toxicol* 2017;55:275-84 (doi: [10.1080/15563650.2017.1284330](#))

<sup>5</sup> Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B et al. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients – The Alpidir Study. *Alcohol and Alcoholism* 2017;52:439-46 (doi:[10.1093/alcac/agx030](#)), met discussie in BIP31.FR ([BIP31.fr 2017;24:28](#))

### **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](mailto:redactie@bcfi.be))  
T. Christiaens (Universiteit Gent),  
G. De Loof (Domus Medica) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

**Alle informatie en volledig colofon:**  
[www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

**Verantwoordelijke uitgever:**  
T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.