

COPD: Baclofen

Datum literatuursearch: 22-10-2024

Afkortingen

BZ = benzodiazepine; CZS = Centraal Zenuwstelsel; COPD = chronische obstructieve longziekte; GABA = gamma- aminoboterzuur; NIV = non-invasieve ventilatie; SPS = stiff-person syndroom

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie

Hoewel ademhalingsdepressie in de SmPC wordt vermeld als een veelvoorkomende bijwerking, is er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor het stellen van een contra-indicatie

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Deskundige SHB (longarts): herkent benauwdheid/ademhalingsproblemen bij gebruik baclofen door COPD-patiënten niet als klinisch probleem. Is wel van mening dat voor elke vorm van medicatie met sederende werking geldt dat bij patiënten met respiratoire insufficiëntie (COPD) er toename kan zijn van het optreden van ademhalingsproblemen. En dus zou een waarschuwing in de vorm van een CI-signaal wenselijk zijn.

Mechanisme: Baclofen is een agonist van GABA_B-receptoren. In hogere doseringen kan baclofen specificiteit voor deze receptoren verliezen en een groter effect op GABA receptoren elders in het CZS uitoefenen, waaronder receptoren in het ademhalingscentrum in de hersenstam, wat kan resulteren in ademhalingsdepressie. Volgens de fabrikant komt ademhalingsdepressie vaak (tussen 1-10% van de behandelde patiënten).

Baclofen is een GABA_B-agonist die specifiek aangrijpt op het ruggenmerg. Het vermindert de activiteit van afferente mono- en polysynaptische banen, zonder de neuromusculaire prikkeloverdracht te beïnvloeden. Benzodiazepinen daarentegen versterken de centrale depressieve werking van GABA. Dit gebeurt doordat ze zich binden aan specifieke plaatsen op de GABA_A-receptor, de zogenaamde BZ-receptoren of omega(ω)-receptoren. Deze binding opent chloridekanalen, waardoor chloride-ionen de cel in stromen. Dit veroorzaakt hyperpolarisatie van de celmembraan, wat leidt tot een verminderde exciteerbaarheid van de cel. GABA_A-receptoren zijn verantwoordelijk voor de meeste fysiologische effecten van GABA in het centrale zenuwstelsel, GABA_B-receptoren zijn zowel in het centrale zenuwstelsel (in mindere maten) als in het autonome zenuwstelsel van het perifere zenuwstelsel aanwezig (1)(2)(3). Het effect van baclofen op de ademhaling, verschilt van dat van de benzodiazepines. Hierdoor wordt baclofen afzonderlijk beoordeeld.

(1) IM inleidende tekst benzodiazepineagonisten, IM stofmonografie baclofen, geraadpleegd op 27-11-2024

(2) Luscher B, Fuchs T, Kilpatrick CL. GABAA receptor trafficking-mediated plasticity of inhibitory synapses. *Neuron*. 2011 May 12;70(3):385-409.

(3) Hyland NP, Cryan JF. A Gut Feeling about GABA: Focus on GABA(B) Receptors. *Front Pharmacol*. 2010 Oct 4;1:124

PICO

P(atient)	Patiënt met COPD
I(ntervention)	Baclofen
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Ademhalingsproblemen, verergering van COPD

Zoektermen:

PUBMED: COPD AND baclofen

EMBASE: ('copd'/exp OR copd) AND ('baclofen'/exp OR baclofen)

Overig

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan PICO. Hieronder is een case-report opgenomen van een patiënt met COPD die met baclofen werd behandeld.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gimenez E, Sancho J, Signes-Costa J. Stiff-Person Syndrome With Respiratory Complications. Arch Bronconeumol. 2024 Mar;60(3):173-174. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2023.12.008.	Een 68-jarige vrouw werd opgenomen op de neurologieafdeling met klachten van slikproblemen (dysfagie), stijfheid, paresthesieën en spasmen in haar linker onderbeen gedurende 6 dagen. Ze was ex-roker, had polyartritis (in behandeling met hydroxychloroquine) en was jaren geleden gediagnosticeerd met chronische obstructieve longziekte (COPD). Symptomatische behandeling met spierverslappers en antispastische medicatie leidde tot lichte verbetering van de stijfheid, maar de patiënte ontwikkelde dysfagie en dyspneu, wat resulteerde in aspiratiepneumonie. Ze werd opgenomen op de intensive care met hoge zuurstofbehoefte en non-invasieve ventilatie (NIV). De behandeling werd uitgebreid met baclofen, levetiracetam, valproïnezuur, immunoglobulinen en hoge doses intraveneuze corticosteroïden, wat leidde tot een opmerkelijke verbetering van de ademhaling. Acht dagen later keerde ze terug naar de verpleegafdeling. Kort daarna ontwikkelde ze opnieuw respiratoir falen met verslechtering ondanks NIV. Er werd obstructie van de bovenste luchtwegen vermoed, met een mogelijke verminderde 'respiratory neural drive'. Opmerkingen auteurs: Ongeveer de helft van de patiënten met <i>stiff-person syndroom</i> (SPS) ervaart kortademigheid, die verergert naarmate meer lichaamsdelen betrokken raken. Ademhalingsspieren kunnen vanaf het begin of tijdens het ziekteverloop worden aangetast. Opmerkingen KNMP: Respiratoir falen en het verergeren van de klachten is niet direct te linken aan het gebruik van baclofen

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Myoclonieën - pijn bij COPD of hartfalen 06-12-2019	Uitgangsvraag Op welke wijze dienen bijwerkingen van opioïden behandeld te worden bij patiënten met gevorderde stadia van COPD of hartfalen? Aanbeveling Verlaag de dosis opioïd of roteer indien mogelijk (2D). Indien dosisverlaging of opioïdrotatie niet mogelijk of niet effectief: behandel symptomatisch met clonazepam, of, bij onvoldoende effect van clonazepam, met baclofen, gabapentine of nifedipine (2D). Overwegingen Myoclonieën zijn helaas uiterst moeilijk te couperen. Indien myoclonieën optreden, kan dosisvermindering of opioïdrotatie worden overwogen (McNicol 2003 en 2008). Symptomatische behandeling met clonazepam 0,5-1 mg a.n. of 2-3 dd 0,5 mg kan overwogen worden, met bij onvoldoende effect baclofen 3 dd 5-25 mg, gabapentine 3 dd 100-1200 mg en nifedipine 3 dd 10 mg als alternatieven (McNicol 2008).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Baclofen Xiromed 12-07-2024	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Respiratoire insufficiëntie Voorzichtigheid is ook geboden bij respiratoire insufficiëntie aangezien ademhalingsdepressie kan optreden (zie ook rubriek 4.8) 4.8 bijwerkingen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Respiratoire depressie
SmPC Gablofen, oplossing voor injectie/infusie 8-12-2021	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Baclofen mag alleen met speciale zorg worden toegediend aan patiënten met: - cerebrovasculair en respiratoir falen <u>Medische ondersteuning</u> Het infusiesysteem mag niet geïmplantéerd worden voordat afdoende is vastgesteld dat de patiënt reageert op de eenvoudige intrathecale injectie met baclofen 50 microgram/1 ml. De eerste intrathecale toediening, de implantatie van het infusiesysteem en de eerste infusie en dosistitratie van baclofen gaan gepaard met risico's zoals suppressie van het CZS, cardiovasculaire collaps en respiratoir falen. Daarom moet de patiënt voor deze stappen gehospitaliseerd zijn, waarbij intensieve medische zorg beschikbaar moet zijn. De instructies met betrekking tot de dosering moeten gevolgd worden. De noodzakelijke faciliteiten en ondersteuning voor onmiddellijke reanimatie in geval van levensbedreigende symptomen dienen beschikbaar te zijn. De behandelend arts moet specifieke ervaring hebben in het toepassen van intrathecale toediening en de daarbij gebruikte infusiesystemen 4.8 bijwerkingen Vaak (1-10%): Respiratoire depressie, aspiratie pneumonie, dyspneu, bradypneu 4.9 Overdosering Respiratoire depressie, apneu en coma komen voor in geval van een ernstige overdosering. Patiënten met respiratoire depressie dienen indien nodig te worden geïntubeerd totdat baclofen geëlimineerd is.
SmPC Baclofen Sintetica intrathecaal, oplossing voor injectie 19-11-2020	4.2 Dosering en wijze van toediening Patiënten die niet reageren op een testdosis van 100 microgram mogen geen verdere dosis meer krijgen en komen niet in aanmerking voor continue intrathecale infusies. Bewaken van de ademhaling en de hartfunctie is tijdens deze fase van essentieel belang, met name bij patiënten met een cardiopulmonale ziekte en met spierzwakte van de ademhalingsspieren of bij patiënten die worden behandeld met preparaten van het type benzodiazepine of met opiaten, met een verhoogd risico op een ademhalingsdepressie. 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Dezelfde voorzichtigheid is noodzakelijk in aanwezigheid van cerebrovasculaire of respiratoire insufficiëntie, omdat baclofen deze condities kan versterken. 4.8 bijwerkingen Vaak (1-10%): ademhalingsdepressie, longontsteking, kortademigheid. 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

	Baclofen onderdrukt het centraal zenuwstelsel in zijn geheel, wat sedatie, slaperigheid en respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaakt.
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-03-2025