

# Beloop en behandeling van een intoxicatie met baclofen

D. Mitrovic <sup>a\*</sup>, A. Assendorp <sup>b</sup>, C. Bethlehem <sup>c</sup>,  
H. de Boer <sup>d</sup> en E. ten Hoeve <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog i.o.,  
Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

<sup>b</sup> Stagiair Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

<sup>c</sup> Intensivist, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

<sup>d</sup> Arts-assistent SEH, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

<sup>e</sup> SEH-arts, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

\* Correspondentie: Darko.Mitrovic@tjongerschans.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Mitrovic D, Assendorp A, Bethlehem C, de Boer H, ten Hoeve E. Beloop en behandeling van een intoxicatie met baclofen. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1670.

## Kernpunten

- Er is een toename geweest in het aantal baclofen-gebruikers door de toepassing bij nieuwe off-label-indicaties en online verkoop als recreatieve drug. Dit heeft mogelijk bijgedragen aan een toename van het aantal intoxicaties.
- Behandeling van een baclofenintoxicatie bestaat uit ondersteunende zorg en symptoombestrijding.

## Inleiding

Baclofen is een centraal werkend, lipofiel derivaat van gamma-aminoboterzuur (GABA) met een agonistische werking op de GABA<sub>B</sub>-receptor [1]. Baclofen wordt al geruime tijd toegepast bij de behandeling van spier-spasticiteit. Zo is baclofen onder andere geregistreerd als spierrelaxans bij de behandeling van multipole sclerose en amyotrofische laterale sclerose waarbij de spier-spasmen van cerebrale oorsprong zijn [2]. De laatste decennia wordt baclofen ook toegepast bij nieuwe off-labelindicaties en als recreatieve drug met narcotische en euforische effecten. Met name de toepassing bij alcohol- en gammahydroxyboterzuur (GHB)-afhankelijkheid is sterk in opmars.

Op dit moment is er geen antidotum beschikbaar voor baclofen. Omdat veel zorgverleners niet bekend zijn met de symptomen van een baclofenintoxicatie wordt

## ABSTRACT

*Course and treatment of baclofen intoxication*

### INTRODUCTION

The number of reports on baclofen intoxication has increased in recent years. This is related to the increasing use of baclofen in the treatment of alcohol and gamma-hydroxybutyric acid withdrawal and as recreative drug.

### DESCRIPTION

A 27-year-old man with a history of psychiatric comorbidity and an addiction problem was brought to the emergency department (ED) in an unresponsive state (EMV score 3) after an attempted suicide with medication. After heteroanamnesis, he was diagnosed with an intoxication of 850 mg baclofen, 2.5 liters' beer and an unknown amount of heroine. He was intubated because of respiratory failure. Besides, activated charcoal in combination with a laxative was administered. Morphine and midazolam were administered to prevent withdrawal symptoms. The EMV score improved 30 hours after admission and he was detubated 60 hours after admission.

### DISCUSSION AND CONCLUSION

The treatment of a baclofen intoxication consists of supportive care. This case demonstrates the importance of keeping a baclofen intoxication in mind in the differential diagnoses when a comatose or confused patient with addiction problems is brought in at the ED. Baclofen levels cannot be determined with standard drug screening so considering specific laboratory testing is necessary to detect baclofen intoxication.

de intoxicatie vaak slecht herkend, wat kan resulteren in toegenomen morbiditeit en mortaliteit [3].

## Casusbeschrijving

Wij zagen een 27-jarige man met in de voorgeschiedenis uitgebreide verslavingsproblematiek (heroïne, GHB, alcohol en cannabis), een moeilijk behandelbare depressie en suïcidaliteit. De patiënt gebruikte thuis paracetamol, tramadol, mirtazapine en omeprazol. Hij werd door het ambulancepersoneel op de spoedeisende hulp (SEH) gepresenteerd ongeveer twee uur na een *tentamen suïcidii* met medicatie. Aanvankelijk was het onduidelijk welke medicatie de patiënt had ingenomen.

Via de heteroanamnese werd achterhaald dat de patiënt 34 tabletten baclofen van 25 mg (totaal 850 mg), 2,5 liter bier en een onbekende hoeveelheid heroïne had ingenomen. De patiënt kreeg geen baclofen voorgeschreven door zijn psychiater, hij bleek de baclofen online gekocht te hebben met suïcide als doel.

Bij lichamelijk onderzoek werd een comateuze man met een EMV-score van 3 gezien. Er werd een milde hypothermie (35,1 °C) gemeten. Overig lichamelijk onderzoek liet, behoudens tekenen van recente automutilatie, hypertensie en transpiratie, geen afwijkingen zien.

Het laboratoriumonderzoek bij opname leverde geen relevante informatie op en het electrocardiogram toonde een sinusritme zonder geleidingsstoornissen. Drugsscreening in de urine was positief voor cannabinoïden en cocaïne (beide net boven de detectiegrens). De aanwezigheid van paracetamol, tramadol en mirtazapine in bloed is niet onderzocht en aanwezigheid van heroïne werd niet aangetoond. De ethanolconcentratie was 1,7 promille.

De patiënt werd geïntubeerd en mechanisch beademd, daarnaast werd actieve kool in combinatie met een laxans toegediend via een neusmaagsonde. Om eventuele ontstekingsverschijnselen tegen te gaan bij een hypertensieve, transpirerende en oncomfortabele patiënt die bekend is met middelenmisbruik, werd tijdens opname een lage dosering morfine en midazolam intraveneus toegediend. De eerste 24 uur na opname bleef de EMV-score 3, waarna deze geleidelijk verbeterde. In verband met het ontstaan van hevige onrust en tegenwerking van de patiënt werd de patiënt tijdelijk dieper gesedeerd. Ongeveer 60 uur na opname was hij bij staken van de sedatie voldoende coöperatief om detubatie mogelijk te maken. Na ontwaken liet de patiënt een sterke doodswens merken waarbij sprake was van een agressieve houding en onrust. De patiënt werd opgenomen op de gesloten afdeling van de GGZ voor verdere behandeling.

Tijdens opname werden baclofenconcentraties bepaald. Het verloop van de intoxicatie inclusief spiegels, symptomen en behandeling is weergegeven in figuur 1.

## Beschouwing

Baclofen werkt in therapeutische dosering voornamelijk op spinaal niveau terwijl het in toxische concentratie ook effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) kan uitoefenen, waarbij een depressie van het CZS geïnduceerd kan worden [4]. De maximale concentratie wordt circa twee uur na inname bereikt. Symptomen die binnen twee tot zes uur na inname op kunnen treden zijn bewustzijnsdaling, bradycardie en ademhalingsdepressie. Verder kunnen verwardheid, hypothermie, insulten, geleidingsstoornissen, myoclonieën, miosis, braken en diarree optreden. Na enkele dagen kan de bradycardie omslaan in een tachycardie en de hypotensie worden opgevolgd door een hypertensie in het kader van onttrekking bij chronische gebruikers, maar ook op basis van het werkingsmechanisme [2,5,6].

De grote diversiteit aan symptomen en het niet kunnen detecteren van een baclofenintoxicatie met een standaard drugsscreening bemoeilijkt het diagnosticeren [7]. Om deze redenen is het overwegen van een baclofenintoxicatie erg belangrijk bij het stellen van de juiste diagnose, zelfs als baclofen in eerste instantie niet bekend is als actuele medicatie zoals in deze casus. In de literatuur zijn verschillende casuïstische mededelingen beschreven waarbij een baclofenintoxicatie in eerste instantie niet herkend werd, en patiënten verkeerd gediagnosticeerd werden met hersendood bij langdurig bestaan van coma met afwezigheid van hersenstamreflexen, zichtbaar in een langdurig iso-elektrisch elektro-encefalogram [8,9].

De therapeutische serumconcentratie van baclofen varieert van 0,08-0,4 mg/L [2,10]. Baclofenconcentraties vanaf 1,1 mg/L kunnen toxische effecten veroorzaken [10]. Twee uur na inname werd bij de door ons beschreven patiënt een bloedwaarde van 8,8 mg/L gemeten. Pas 13 uur na inname daalde de spiegel onder de toxische waarde van 1,1 mg/L. Figuur 1 laat zien dat de halfwaardetijd toeneemt naarmate de tijd verstrijkt. Dit kan worden verklaard door het langzaam vrijkomen van baclofen uit het vetweefsel ten gevolge van het lipofiele karakter van dit geneesmiddel [11].

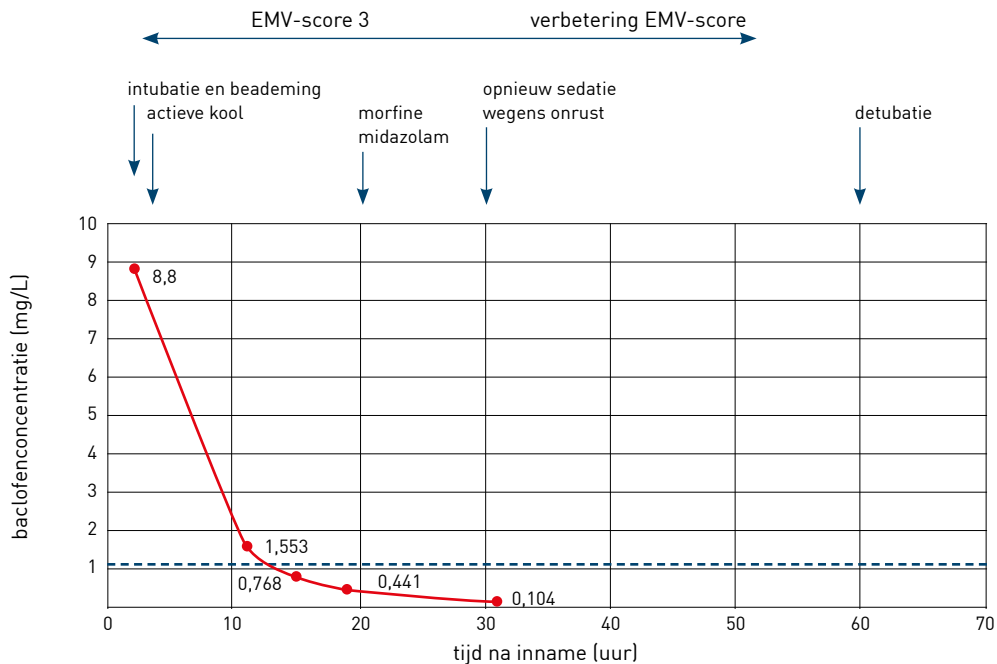
Baclofen heeft bij een therapeutische dosering een halfwaardetijd tussen de 2-6 uur (gemiddeld 3,5 uur) [12,13]. Bij een toxische dosering kan de halfwaardetijd aanzienlijk toenemen tot wel 34,5 uur [14].

Verskillende case reports laten zien dat er geen verband is tussen de depressie van het CZS en baclofen spiegels, vanwege de vertraagde eliminatie uit het CZS ten opzichte van de eliminatie uit het serum [2,14,15]. Dit is ook terug te zien in deze casus. De EMV-score verbeterde pas 30 uur na opname terwijl de baclofenpiegel al 11 uur na opname onder de toxische waarde was gedaald.

Het beloop van een intoxicatie is onder andere afhankelijk van de eventuele andere middelen die gebruikt zijn. In deze casus is naast een grote hoeveelheid baclofen, 2,5 liter bier en een onbekende hoeveelheid heroïne en mogelijk cocaïne ingenomen. Bier en heroïne hebben beide een sederend effect waarbij een ademhalingsdepressie en bradycardie kan optreden [16,17]. Door inname van deze middelen tegelijkertijd met baclofen kunnen de bovengenoemde symptomen mogelijk langer aanhouden. De berekende Naranjo-score is 8, wat betekent dat er waarschijnlijk een plausibele relatie bestaat met het tijdstip van baclofeninname, er geen andere verklaring is voor de reactie en de reactie op *dechallenge* klinisch aannemelijk is [18].

De behandeling van een baclofenintoxicatie bestaat uit ondersteunende zorg met ondersteuning van vitale functies. Alhoewel baclofenintoxicaties meestal niet fataal aflopen, is respiratoire insufficiëntie een symptoom dat vaak optreedt. Intubatie en mechanische beademing is daarom ook vaak de eerste stap in de behandeling [2,5,16,19-21]. Toediening van actieve kool of een maagspoeling, ter vermindering van de systemische absorptie van baclofen, wordt veel toegepast in

**Figuur 1** Verloop baclofenintoxicatie inclusief spiegels, symptomen en behandeling



de praktijk. Deze toepassing is zinvol tot een uur na inname van baclofen [2,5,21,22]. In deze casus is de actieve kool minstens drie uur na inname van baclofen toegediend, waardoor de effectiviteit van deze interventie mogelijk niet zinvol was. Insulten worden in de praktijk voornamelijk behandeld met benzodiazepines, een bradycardie met een atropinebolus en hypotensie met noradrenaline [2,5,15].

Baclofen wordt voor 85% renaal uitgescheiden via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Een verminderde nierfunctie kan resulteren in accumulatie van baclofen wat, ook bij gangbare therapeutische doseringen, kan leiden tot ernstige toxiciteit. Hemodialyse heeft in het geval van acuut nierfalen een belangrijke rol bij de behandeling van een baclofenintoxicatie [23,24]. De toegevoegde waarde van hemodialyse bij patiënten met een normale nierfunctie lijkt beperkt, hoewel in casuïstiek een positief effect beschreven is als gevolg van een verlengde eliminatietijd van baclofen na overdosering [2,25,26].

## Conclusie

Doordat een baclofenintoxicatie niet gedetecteerd wordt met een standaard drugsscreening is het overwegen van de diagnose en zo nodig inzetten van gericht toxicologisch onderzoek van belang. Het herkennen van de intoxicatie is belangrijk om te voorkomen dat patiënten onterecht gediagnosticeerd worden met een ongunstige neurologische prognose. Tot slot moet er rekening worden gehouden met de bijzondere kinetiek van baclofen, waarbij de effecten op het CZS mogelijk langer aanhouden dan verwacht op basis van de gemeten concentratie. ■

## Literatuur

- Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*. 1998;101:1045-8.
- Weisshaar GF, Hoemberg M, Bender K, et al. Baclofen intoxication: a 'fun drug' causing deep coma and non-convulsive status epilepticus – a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012;171:154-107.
- Arbouw MEL, Hoge HL, Meulenbelt J, Jansman FGA. Increase of baclofen intoxications: risk involved and management. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014 Nov;72(9):497-9.
- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Jaaroverzicht 2011, Acute vergiftigingen bij mens en dier. NVIC rapport 002/2012.
- Roberts JK, Westphal S, Sparks MA. Iatrogenic baclofen neurotoxicity in ESRD: recognition and management. *Semin Dial*. 2015;28(5):525-529.
- Lee TH, Chen SS, Su SL, et al. Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15:56-62.
- Franchitto N, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lançon C. Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol*. 2014 Jan-Feb;49(1):79-83.
- Charifou Y, Martinet O, Jabot J, Gauzere BA, Allyn J, Vandroux D. Baclofen intoxication cases in an intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016 Apr;35(2):169-70.
- Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Philips SD, Donovan JW. Diagnosis and management of the critically poisoned patient. *Critical Care Toxicology*. 2005;225-227,571-576.
- Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb;50(2):141-4.
- Chevillarda L, Farahb S, Labatc L, et al. Baclofen poisoning in the intensive care unit: clinical features and investigation of the relationships between toxic encephalopathy and the plasma baclofen concentration.

12. De UMCG Bepalingenwijzer: baclofen [internet]. Universitair Medisch Centrum Groningen; 29 maart 2016. Beschikbaar op: <https://www.umcg.nl/NL/Zorg/Professionals/dienstverlening/Laboratoriumgeneeskunde/bepalingenwijzer/Paginas/default.aspx> [geraadpleegd juni 2017].
13. Faigle JW, Keberle H. The chemistry and kinetics of lioresal. *Postgrad Med J.* 1972;[Suppl 5]48:9-13.
14. Ghose K, Holmes KM, Matthewson K. Complications of baclofen overdose. *Postgrad Med J.* 2018;56(662):865-867.
15. Lipscomb DJ, Meredith TJ. Baclofen overdose. *Postgrad Med J.* 1980;56:108-109.
16. Bildik F, Keles A, Demircan A, Aygencel G, Ozsarac M, Pamukcu G. Baclofen intoxication. *Turk J Emerg Med.* 2010;10(2):86-89.
17. Toxicologie.org: opioïden [internet]. Werkgroep medewerkers NVIC en ziekenhuisapothekers aandachtsgebied toxicologie; 9 september 2015. Beschikbaar op: <http://toxicologie.org/monografie/opioïden> [geraadpleegd juni 2017].
18. Bijl D. Naranjoscore: beoordeling oorzakelijk verband bijwerkingen. *Gebu.* 2011;11(45):132.
19. Reichmut P, Blanc A-L, Tagan D. Unintentional baclofen intoxication in the management of alcohol use disorder. *BMJ Case Rep.* 2015; bcr2015212187.
20. Pape E, Roman E, Scala-bertola J, et al. Death of an alcohol-dependent patient following intentional intoxication: implication of baclofen. *Eur Addict Res.* 2014;20:300-304.
21. Holla B, Gowda GS, Prabhu L, et al. High doses of baclofen as suicide attempt in patients with alcohol use disorders – a serious concern. *Asian J Psychiatry.* 2015;17:99-100.
22. De vries I, Van Zoelen GA, van Riel AJ, Meulenbelt J. Measure to reduce absorption in the treatment of intoxication. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2964-8.
23. Mégarbane B, Labat L, Declève X. Is extracorporeal treatment useful for managing severe baclofen poisoning? The debate is still open. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35:171-2.
24. Wu VC, Lin SI, Lin SM, Fang CC. Treatment of baclofen overdose by hemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:441-3.
25. Bruneta M, Le Roux G, Léger M, Billat P, Lerolle N, Boels D. Baclofen self-poisoning: is extrarenal epuration efficient in normorenal patients? *Clin Toxicol.* 2017;55:371-544.
26. Hsieh MJ, Chen SC, Weng TI, Fang CC, Tsai TJ. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J. Emerg Med.* 2012;30:1654.e5.