



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Algemeen

Baclofen is een centraal werkend lipofiel derivaat van gamma-aminoboterzuur (GABA) met een agonistische werking op de GABA_b receptor. Baclofen is onder andere geregistreerd als spierrelaxans bij de behandeling van multipale sclerose (MS) en amyotrofische laterale sclerose (ALS) waarbij de spierspasmen van spinale of cerebrale oorsprong zijn.^{1,2} Baclofen heeft een dempend effect op de activiteit van de afferente mono-en polysynaptische banen via GABA_b receptor stimulatie. Het heeft geen invloed op de neuromusculaire prikkeloverdracht. Naast een antispastisch effect heeft baclofen ook een anti-nociceptief effect.³ Baclofen wordt steeds vaker toegepast bij nieuwe off-label indicaties zoals alcohol- en GHB-afhankelijkheid waarbij baclofen de kans op een terugval doet verminderen door het zogenoemde *anti-craving* effect en *anti-reward* effect.^{4,5,6,7}

Preparaten:

Baclofen tablet 10 of 25 mg (diverse fabrikanten)⁸

Lioresal tablet 5 of 10 mg (Novartis Pharma Bv)⁸

Lioresal Intrathecaal, oplossing voor injectie of infusie (0,05 mg/ml, 10 mg/20ml, 10 mg/5ml)⁹

Gablofen oplossing voor injectie / infusie (0,05 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml)¹⁰

Synoniemen

Toxische dosis

Toxische effecten kunnen al worden verwacht vanaf een dosis van 150 mg per dag.¹¹ Bij inname van 200 mg baclofen werden een diep comateuze toestand en respiratoire insufficiëntie gezien.¹² Bij inname van 700 mg werden rusteloosheid, braken en vervolgens bewustzijnsverlies gezien. 3 uur na ingestie van de baclofen werd een serumconcentratie van 8,2 mg/L gemeten.¹³ Bij inname van mogelijk 2250 mg baclofen werden een diep comateuze toestand en insulten gezien.² Bij een blootstelling van acht patiënten aan een dosis tussen de 170-525 mg baclofen ontwikkelde vier patiënten insulten en was er een mediane EMV-score van 5.¹⁴ Een fatale afloop na inname van een onbekende hoeveelheid baclofen is gerapporteerd.¹⁵ Een andere fatale afloop na inname van een onbekende hoeveelheid van baclofen is beschreven. Hierbij zijn concentraties baclofen gemeten van 14,8 mg/L en 7,7 mg/L.¹⁶ Bij inname van 300 mg baclofen werd agitatie waargenomen waarop bewusteloosheid volgde.¹⁷ Verscheidene case reports laten zien dat er geen verband is tussen de serumconcentraties baclofen en de depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS). Het coma houdt vaak langere tijd aan door de vertraagde eliminatie uit het CZS ten opzichte van de eliminatie uit het serum. Hierdoor kunnen de spiegels van baclofen al wel genormaliseerd zijn terwijl er nog sprake is van een comateuze toestand¹⁸.

Kinetiek

Absorptie

Baclofen wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. De biologische beschikbaarheid bedraagt 100%.¹² Voedsel heeft geen invloed op de absorptie en biologische beschikbaarheid van baclofen.¹⁸ Bij een toxische dosering is er mogelijk een vertraagde en verminderde absorptie van baclofen.²⁰



Vd

Het verdelingsvolume van baclofen bedraagt circa 0,8 L/kg. Bij een toxische dosering is het mogelijk dat het verdelingsvolume toeneemt.²²

eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 30%.²⁰

eliminatie

Baclofen wordt voor 85% renaal uitgescheiden via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie en ongeveer 15% via de feces.^{20,23}

Halfwaardetijd

De halfwaardetijd van baclofen bij therapeutische dosering ligt tussen de 2-6 uur (gemiddeld 3,5 uur) in plasma en 2-5 uur in de cerebrospinale vloeistof (CSV).^{24,25,26} De halfwaardetijd van baclofen bij overdosering kan aanzienlijk toenemen tot wel 34,5 uur.²⁷ Daarnaast kan bij nierfalen de halfwaardetijd ook toenemen. Een case report beschrijft een patiënt met eindstadium nierfalen en een dagelijkse orale dosering van 135 mg baclofen waarbij een halfwaardetijd van 15,5 uur is gemeten.²³

Klinisch beeld

Een intoxicatie met baclofen wordt gekenmerkt door een depressie van het CZS.²⁸ Symptomen die binnen 2-6 uur na inname van de baclofen op kunnen treden zijn bewustzijnsdaling, lethargie, bradycardie en ademhalingsdepressie. Vervolgens kunnen de volgende symptomen optreden: verwardheid, insulpen, hypothermie, hypotonie, geleidingsstoornissen, myoclonieën, miosis, braken en diarree. Na enkele dagen kan de bradycardie omslaan naar een tachycardie en kan de hypotensie worden opgevolgd door een hypertensie. De grote verscheidenheid van symptomen en het niet kunnen detecteren met een standaard drugsscreening kan het diagnosticeren van een baclofen intoxicatie lastig maken.^{2, 14, 29}

Er wordt een onderscheid gemaakt in het optreden van symptomen bij een acute intoxicatie en bij een chronische intoxicatie. Bij een acute intoxicatie treden vooral symptomen op als een verminderd bewustzijnsniveau, autonome afwijkingen en neuromusculaire- en respiratoire depressie. Bij een chronische intoxicatie staan hallucinaties, een verminderd geheugen en een acute manie meer op de voorgrond.³⁰

De symptomen van een baclofen intoxicatie na intrathecale toediening zijn van dezelfde aard. Echter treden deze symptomen al op binnen enkele minuten na toediening terwijl na orale inname pas 2-6 uur na inname van de baclofen de symptomen optreden.^{26, 31}

Daarnaast is het voor het beloop van de intoxicatie ook belangrijk rekening te houden met eventuele co-ingestie. Door het gebruik van andere middelen kan de depressie van het CZS mogelijk langer aanhouden. Na ingestie van 850 mg baclofen duurde het maar liefst 30 uur voordat de EMV-score verbeterde terwijl de spiegels al 11 uur na inname onder de toxische waarde was gedaald. Dit is te wijten aan de vertraagde eliminatie uit het CZS maar ook mogelijk te wijten aan co-ingestie van een grote hoeveelheid alcohol en heroïne.¹⁸ Daarnaast kan het toepassen van sedatie met bijvoorbeeld midazolam en fentanyl de bewustzijnsdaling ook mogelijk verlengen.²

Tot slot is het belangrijk om de baclofen weer tijdig te herstarten. Indien een patiënt chronisch baclofen gebruikt en een overdosering baclofen heeft doorgemaakt, kunnen de daaropvolgende onttrekkingsverschijnselen ernstige gevolgen met zich mee brengen. Indien de



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

patiënt de eerste tekenen van onrust vertoont of indien de baclofen concentraties zijn hersteld dient de baclofen herstart te worden om een onttrekkingsyndroom te voorkomen.³²

Differentiaaldiagnose

Toxicologisch:

- GHB-intoxicatie
 - Doordat baclofen steeds vaker off-label wordt toegepast bij GHB-afhankelijkheid is het noodzakelijk dat voorzichtigheid is geboden bij het stellen van de diagnose indien een comateuze patiënt met verslavingsproblematiek wordt gezien. Een baclofen intoxicatie en een GHB-intoxicatie kunnen beide dezelfde klinische symptomen induceren: respiratoire depressie, bradycardie en comateuze toestand.¹⁸
 - Alcohol, benzodiazepines

Overige:

- Hersendood
 - Een baclofen intoxicatie moet niet worden verward met hersendood. In de literatuur zijn verschillende case reports beschreven waarbij patiënten onterecht gediagnosticeerd werden met hersendood door het langdurig bestaan van een coma.³³

Bloedspiegelbepaling

Kwantitatief

Medium

Bloed/liquor in stolbuis (4 ml) of liquorbuis³⁴

Methode

LC-MS/MS

Duur

Onbekend

ther. Waarden

- Therapeutisch: 0,08-0,4 mg/L (eventueel tot 0,6 mg/L)^{2,34}

toxische waarden

- Toxisch: >1,1 mg/L

Overige diagnostiek

- Nierfunctie, bloedgas analyse, alcohol,

Therapie

1. Absorptievermindering

Toediening van actieve kool of maagspoeling ter vermindering van de systemische baclofen wordt veel toegepast. Deze toepassing is zinvol tot één uur na inname van de



baclofen. Er wordt niet geadviseerd om de patiënt te laten braken vanwege het risico van ademhalingsdepressie.^{2,14,29,36,37}

2. *Eliminatieversnelling*

Hemodialyse heeft in het geval bij nierfalen een belangrijke plaats bij de behandeling van een baclofen intoxicatie. De plaats van hemodialyse bij de behandeling van een baclofen intoxicatie is bij een normale nierfunctie nog niet duidelijk gedefinieerd en lijkt beperkt, hoewel erin casuïstiek een positief effect beschreven is.^{2,20,23,38,39}

3. *Symptoombestrijding*

- Ademhalingsdepressie: Intubatie en mechanische beademing^{2,12,13,15,29,30,36}
- Bradycardie: toediening atropine bolus^{2,12,29}
- Hypotensie: toediening natriumchloride of catecholamine (noradrenaline, dopamine)^{2,12,29,36}
- Convulsies: toediening benzodiazepines^{2,12,29}

Geneesmiddel	Toepassing	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool ⁴¹	Vermindering systemische absorptie	>12 jaar: 50-100g 4-11 jaar: 25 g <4 jaar: 12.5 g	Evt. Om de 4-6 uur 20g
Diazepam ⁴²	Insulten	Volwassene: 0.15-0.25 mg/kg iv Kind: 0.1-1.0 mg/kg iv	Zo nodig na 10-15 min. herhalen
Atropine ⁴³	Bradycardie	Volwassene: 0.5 mg Kind: 0.02 mg/kg eenmalig, max. 0.5 mg/dosis, max. 1 mg/dag	Zo nodig om de 2-5 min herhalen. Max. 2 mg totaal
Dopamine ⁴⁴	Hypotensie	10-20 µg /kg/min	
Noradrenaline ⁴⁵	Hypotensie	Begin: 3-14 µg /min Onderhoud: 2-4 µg /min	

4. *Overig*

Therapie bij acute intrathecale intoxicatie

Absorptievermindering

Bij een acute intoxicatie bij intrathecale toediening dient de intrathecale pomp direct stopgezet te worden en resten baclofen dienen zo spoedig mogelijk uit de pomp te worden verwijderd.^{26,31}

Eliminatieversnelling



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Onttrekking van 30 ml CSV (cerebrospinale vloeistof) lumbale punctie (ruggenmergpunctie of een katheter).^{26,31}

Symptoombestrijding

De symptoombestrijding is gelijk aan de symptoombestrijding als bij een intoxicatie als gevolg van orale inname van baclofen.

Auteurs

Darko Mitrovic, Ziekenhuisapotheker Tjongerschans Heerenveen, Klinisch farmacoloog i.o. UMCG

Aukje Assendorp, stagiaire Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen

Carina Bethlehem, internist- intensivist Ziekenhuis Tjongerschans Heerenveen

Literatuur

1. Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*. 1998;101:1045-8.
2. 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;171:1541-7.
https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1520.html
3. Kamal RM, Loonen AJM, Dijkstra BAG, De Jong CAJ. Baclofen as relapse prevention in the treatment of Gamma-hydroxybutyrate dependence A case series. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:313-318.
4. Agabio R, Colombo G. GABAB receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence. *Front Neurosci*. 2014;8:140
5. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:4.
6. Ameisen O. (2005). Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self case-report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 40,147-150.
7. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/baclofen>
8. <http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h16816.pdf>
9. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h114570.pdf>
10. Comite de coordination de Toxicovigilances. Cas d'exposition au baclofene: donnees des centres antipoison et de toxicovigilance 2003-2007
11. Bildik F, Keles A, Demircan A, Aygencel G, Özsarac M, Pamukcu G. Baclofen intoxication. *Turk J Emerg Med* 2010;10(2):86-8
12. Arbouw MEL, Hoge HL, Meulenbelt J, Jansman FGA. (2014) Increase of baclofen intoxications: risks involved and management. *Netherlands Journal of Medicine*, volume 72, No 9 497-499
13. Charifou Y, et al. Baclofen intoxication cases in an intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* (2016)
14. Pape E, Roman E, Scala-Bertola J, Thivillier C, Javot L, Saint-Marcoux F, Jouzeau JY, Gambier N. Death of an alcohol-dependent patient following intentional intoxication: implication of baclofen. *Eur Addict Res* 2014; 20:300-304
15. Pelissier F, de haro L, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Saporì JM, Tournoud C, Franchitto N. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control centers, 2008-2013. *Clin Toxicology* 2017;55(4):275-284.
16. VanDierendonk DR, Dire DJ. Baclofen and ethanol ingestion: a case report. *The journal of Emergency Medicine*, vol 17. No 6. 989-993.
17. PW artikel baclofen intoxicatie: beloop en behandeling.
18. Peterson Gm, McLean S, Millingen KS. Food does not affect the bioavailability of baclofen. *Med J Aust*. 1985 Jun 24;142(13):689-90.
19. Young RR, Delwaide PJ. Spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981;304:96-99.
20. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/baclofen>
21. Gerkin R, Curry SC, Vance MV, Sankowski PW, Meinhart RD. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Ann Emerg Med* 1986;15:843-6.
22. Wu VC, Lin SL, Lin SM, Fang CC. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol DialTransplant*. 2005;20:441-3.
23. Paeslack V (1972) Lioresal in the treatment of spinal spasticity. *Postgrad Med J* 48(Suppl 5):30-34
24. Faigle JW, Keberle H: The chemistry and kinetics of Lioresal. *Postgrad Med J* 1972;(Suppl 5)48:9-13.
25. Berger B, Vienenkoetter B. Accidental Intoxication with 60 mg intrathecal baclofen: survived
26. Ghose K, Holmes KM, Matthewson K (1980) Complications of baclofen overdosage. *Postgrad Med J* 56(662):865-867
27. 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



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

29. 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;49:79-83
30. Reichmuth P, Blanc A-L, Tagan D. Unintentional baclofen intoxication in the management of alcohol use disorder. *BMJ Case Rep* 2015
31. Mahvash M, Maslehaty H, Warneke N, Doukas A, Petridis AK, Mehdon HM. Potential correlation of intrathecal baclofen concentration and clinical improvement after high dose intrathecal intoxication: a case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113 (2011) 806-807
32. De Witte LD, Dekker D, Veraart J, Kromkamp M, Kaasjager K, Vinkers CH. Agressie en onrust na overdosis baclofen. *Ned Tijdsch Geneesk* 2016;160:A9604
33. Mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:141-4. Iatrogenic Baclofen Neurotoxicity in ESRD: Recognition and Management
34. UMCG/OLVG Bepalingenwijzer Baclofen geraadpleegd op / (<https://bepalingen.umcg.nl/bepinfo.asp?bepnr=1773&zklttr=b>)
35. Kumar G, Sahaya K, Goyal MK, Sivaraman M, Sahota PK. Electroencephalographic abnormalities in baclofen-induced encephalopathy. *Case Reports. Journal of Clinical Neuroscience* 17 (2010) 1594-1596
36. 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
37. De Vries I, van Zoelen GA, van Riel AJ, Meulenbelt J. Measures to reduce absorption in the treatment of intoxication [article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:2964-8.
38. Hsieh MJ, Chen SC, Weng TI, Fang CC, Tsai TJ. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J. Emerg med*. 2012;30:1654.e5-
39. Bruneta M, Le Roux G, Léger M, Billat P, Lerolle N, Boels D. Baclofen self-poisoning: is extrarenal epuration efficient in normorenal patients?
40. Broggi G, Dones I, Servello D, Ferrazza C. A possible pharmacological treatment of baclofen overdose. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:179-80.
41. https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S149.html
42. https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S167.html
43. https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S127.html
44. https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1656.html
45. https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1221.html



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Bijlagen

Revisie