

Agressie en onrust na overdosis baclofen

DE SMALLE GRENS TUSSEN INTOXICATIE EN ONTTREKKINGSVERSCHIJNSELEN

Lot D. de Witte, Douwe Dekker, Jolien Veraart, Marjan Kromkamp, Karin Kaasjager en Christiaan H. Vinkers

- ACHTERGROND** Baclofen wordt steeds vaker voorgeschreven bij alcoholafhankelijkheid. Hierdoor neemt ook de kans op auto-intoxicaties met dit middel toe.
- CASUS** Een 23-jarige man met alcoholafhankelijkheid werd opgenomen in ons ziekenhuis na een auto-intoxicatie met 2700 mg baclofen en 330 mg mirtazapine. Door de baclofenintoxicatie ontstond er respiratoire insufficiëntie, waarop patiënt werd geïntubeerd en op de Intensive Care werd opgenomen. Al op dag 1 was hij ondanks sedatie intermitterend geagiteerd en agressief. In de daaropvolgende dagen ontwikkelde hij een ernstig delier, waarschijnlijk door baclofenonttrekking. Nadat hij opnieuw baclofen had gekregen ging het delier snel in remissie.
- CONCLUSIE** Het onderscheid tussen baclofenintoxicatie en -onttrekking is in de praktijk lastig te maken. Om potentieel ernstige ontwenningssverschijnselen te voorkomen, adviseren wij om baclofengebruik na een intoxicatie te hervatten bij de eerste tekenen van onrust of agitatie.

Baclofen is al geruime tijd geregistreerd als spierrelaxans voor behandeling van patiënten met spasticiteit. Het is bekend dat plotseling staken van baclofen kan leiden tot een ernstig onttrekkingssyndroom. Het laatste decennium neemt de interesse voor de toepassing van baclofen bij het verminderen van ‘craving’ bij alcoholafhankelijkheid toe.^{1,2} Wij beschrijven hier een patiënt die offlabel baclofen gebruikte tegen alcoholafhankelijkheid en die met een hoge dosis van dit middel probeerde zichzelf te doden. Hierop ontwikkelde hij een ernstig baclofen-onttrekkingssyndroom dat dagenlang niet werd herkend.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt, een 23-jarige man, kwam op de Spoedeisende Hulp vanwege een auto-intoxicatie 2,5 h eerder met 2700 mg baclofen – dat is een matig-ernstige intoxicatie – en 330 mg mirtazapine – lichte intoxicatie. Hij had 10 maanden eerder een klinische alcoholdetoxicatie ondergaan waarbij hij in studieverband baclofen kreeg vanwege alcoholafhankelijkheid. Na afloop van deze studie werd baclofen 40 mg 3 dd offlabel gecontinueerd en bleef hij abstinert.

Bij onderzoek op de SEH had patiënt een vrije ademweg met een ademhalingsfrequentie van 23/min, een saturatie van 99% bij toediening van zuurstof (2 l/min), een bloeddruk van 160/85 mmHg en een hartfrequentie van 115 slagen/min. Zijn EMV-score was niet afwijkend, de pupillen waren isocoor en lichtreactief en zijn tempera-

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Afd. Psychiatrie: dr. L.D. de Witte en drs. J. Veraart, aiossen psychiatrie; dr. M. Kromkamp en dr.mr. C.H. Vinkers, psychiaters.

Afd. Interne Geneeskunde: dr. D. Dekker en prof.dr. K. Kaasjager, internisten.

Contactpersoon: dr. L.D. de Witte (l.d.dewitte@umcutrecht.nl).

tuur was 37,1°C. Patiënt had een rood gelaat, transpireerde en was motorisch onrustig.

In de uren na binnenkomst was patiënt een aantal maal fors geagiteerd. Hij kreeg midazolam 3 mg intraveneus toegediend, waarop hij rustiger werd. Na enkele uren ontstonden bradypneu (ademhalingsfrequentie: 8/min) en desaturaties (tot 94% bij toediening van zuurstof 3 l/min). Een analyse van het capillaire bloedgas toonde een respiratoire acidose (referentiewaarden tussen haakjes): pH: 7,29 (7,35-7,45); P_{O_2} : 102 mmHg (75-100); P_{CO_2} : 57 mmHg (35-48); bicarbonaat: 26,9 (22-29). We gaven patiënt flumazenil 0,5 mg intraveneus. Dit had geen effect, zodat we aannamen dat er geen verband was tussen de klachten en de eerder gegeven midazolam. Op basis van de heteroanamnese en een urineonderzoek op drugs werd gebruik van drugs of alcohol voor opname niet waarschijnlijk geacht.

We intubeerden patiënt en plaatsten hem over naar de Intensive Care. Vanwege onrust gaven we hem propofol 0,2 mg/kg per h intraveneus en clonidine 1,2 mg/dag intraveneus. Desondanks werd hij de daaropvolgende dagen een aantal maal fors geagiteerd wakker. Hierop had een bolus propofol tot 80 mg intraveneus een goed effect. Op dag 3 na opname bouwden we propofol en clonidine af en werd patiënt gedetubeerd. Ook toen was hij een aantal keren fors geagiteerd. Oxazepam 20 mg 3 dd had hierop matig effect. Op dag 4 plaatsten we patiënt over naar de afdeling Medium Care van de Interne Geneeskunde.

Na psychiatrisch onderzoek vermoedden we een hyperactief delier waarbij we differentiaaldiagnostisch dachten aan een delier op basis van baclofenonttrekking. We namen bloed af voor onderzoek van de baclofenconcentratie en gaven patiënt haloperidol 2,5 mg. Vanaf dag 5 nam het delirante beeld toe, waarbij patiënt angstig was en paranoïde wanen, levendige visuele hallucinaties en onrustige psychomotoriek had. Er werd met lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek geen andere oorzaak voor het delier gevonden. Op dag 7 bleek dat de baclofenconcentratie onder de detectiegrens lag. Hierop stelden we de werkdiagnose 'baclofenonttrekkingsdelier'. Toediening van baclofen werd hervat in de thuisdosering. De volgende dag waren de delirante symptomen grotendeels in remissie.

BESCHOUWING

BACLOFEN, GABA EN ALCOHOLVERSLAVING

Baclofen is een gamma-aminoterzuur (GABA)_B-agonist. GABA speelt een belangrijke rol bij alcoholverslaving via zowel de ionotrope GABA_A- als de metabotrope GABA_B-receptoren. Het laatste decennium zijn er verschillende gerandomiseerde placebocontroleerde

onderzoeken verricht naar het effect van baclofen op het verminderen van craving bij patiënten met alcoholafhankelijkheid. 3 studies lieten een sterk positief effect van baclofen zien op abstinentie,³⁻⁵ 2 andere onderzoeken vonden geen effect.^{6,7} Verder onderzoek naar de effectiviteit van baclofen voor terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid vindt daarom plaats. Baclofendoseringen die gebruikt worden voor de indicatie 'alcoholafhankelijkheid' zijn hoger dan die bij patiënten met spasticiteit.⁸

BACLOFENINTOXICATIE EN ONTTREKKINGSSYNDROOM

De maximale plasmaconcentratie van baclofen wordt 1 h na inname bereikt en de halfwaardetijd bedraagt 3-4 h. Overdosering leidt vaak binnen 2-6 h tot depressie van het zenuwstelsel wat tot uiting komt in tekenen als bewustzijnsdaling, bradycardie en ademhalingsdepressie. Het komt regelmatig voor dat patiënten met een overdosering geïntubeerd moeten worden.⁹ Andere symptomen die voorkomen bij een intoxicatie zijn verwardheid, insulten, geleidingsstoornissen, myoklonieën, miosis, hypotensie, braken en diarree (www.vergiftiginggen.info). Een antidotum is niet beschikbaar en behandeling met dialyse is, vanwege de korte halfwaardetijd, vaak niet effectief.

Bij chronisch gebruik van baclofen ontstaat binnen 12-96 h na stoppen of verlagen van de dosis een onttrekkingssyndroom, waarbij autonome dysfunctie, spierrigiditeit, insulten en een ernstig delier met forse onrust en agitatie gezien kunnen worden.¹⁰ In zeldzame gevallen kan dit leiden tot multiorgaanfalen en de dood. De behandeling van patiënten met een baclofen-onttrekkingssyndroom bestaat uit het opnieuw toedienen van baclofen.

ONDERSCHEID BACLOFENINTOXICATIE EN -ONTTREKKING

Hoewel baclofenonttrekking als verklaring voor de symptomen van onze patiënt vanaf dag 3 na opname werd overwogen, werd baclofen pas op dag 7 hervat. Achteraf lijkt het, zeker gezien de halfwaardetijd, aannemelijk dat de omslag van intoxicatie naar onttrekking bij onze patiënt al eerder had plaatsgevonden. De periodes met onrust en plotselinge agitatie in de eerste dagen passen namelijk goed bij baclofenonttrekking.

De volgende 4 oorzaken kunnen hebben bijgedragen aan de vertraging in het stellen van de diagnose. Ten eerste kunnen de symptomen van intoxicatie sterk wisselen. Ten tweede vond de behandeling van patiënt plaats op meerdere afdelingen met meerdere behandelaren. Daarnaast waren we onbekend met de farmacokinetiek van baclofen en het risico op onttrekking, en ten slotte hadden we onterecht gewacht op de uitslag van de baclofenbepaling voordat we de toediening hervatten.

WANNEER BACLOFENGEbruik HERVATTEN?

Na een baclofenintoxicatie wordt deze medicatie meestal gestopt. Dit geeft bij patiënten die chronisch baclofen gebruiken een kans op onttrekkingsverschijnselen. Er is geen richtlijn voor het moment waarop het gebruik van baclofen moet worden hervat. Een pragmatische benadering is het hervatten van baclofen in de thuisdosering bij de eerste tekenen van onrust. Door de korte halfwaardetijd zal dat vaak al op dezelfde dag als de intoxicatie zijn. Een voordeel hiervan is dat de baclofenconcentratie niet onder de gebruikelijke 'steady state'-concentratie komt, waardoor het risico op onttrekkingsverschijnselen – zoals in de beschreven ziektegeschiedenis – verkleind wordt.

CONCLUSIE

Baclofen is mogelijk effectief bij de behandeling van patiënten met alcoholafhankelijkheid, maar deze behandeling is niet zonder risico. Het plotseling staken van baclofen – al dan niet vanwege een intoxicatie of auto-intoxicatie – kan aanleiding geven tot een ernstig onttrekkingssyndroom. Daarom is het belangrijk de patiënt en diens omgeving hierover voor te lichten, alert te

- **Baclofen is een gamma-aminoboterzuur(GABA)_B-agonist die steeds vaker wordt voorgeschreven voor het verminderen van 'craving' bij alcoholafhankelijkheid.**
- **Een overdosering baclofen en de daaropvolgende onttrekking brengen potentieel ernstige risico's met zich mee.**
- **Het staken van baclofen na een overdosering kan in korte tijd leiden tot een ernstig onttrekkingssyndroom.**
- **Na het staken van baclofen dient bij de eerste tekenen van onrust of op basis van de baclofenconcentratie overwogen te worden om dit middel te hervatten.**

zijn als hulpverlener en tijdig baclofen te hervatten na plotseling staken van de toediening.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 mei 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9604

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9604

LITERATUUR

- 1 Agabio R, Colombo G. GABAB receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence. *Front Neurosci.* 2014;8:140.
- 2 Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol.* 2005;40:147-50.
- 3 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2002;37:504-8.
- 4 Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370:1915-22.
- 5 Müller CA, Geisel O, Pelz P, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:1167-77.
- 6 Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34:1849-57.
- 7 Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat.* 2015;52:24-30.
- 8 Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD008502.
- 9 Franchitto N, Pellissier 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.
- 10 Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. *Neurocrit Care.* 2011;14:103-8.