

Kasuistik

Ugeskr Læger 2023;185:V09220530

Toksisk forbrug af baclofen med kramper ved udtrapning

Søren Isidor¹, Tea L. Laursen², Helle Bundgaard³, Eva A. Sædder¹ & Ole K. L. Helgestad^{1,4}

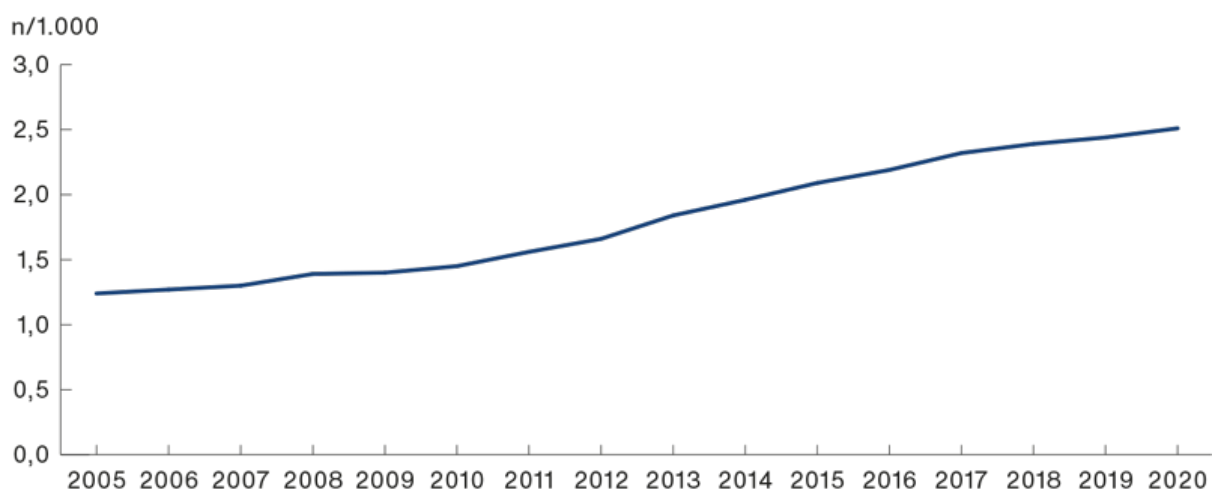
1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 3) Operation og Intensiv, Regionshospitalet Randers, 4) Hjertemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V09220530

Baclofen er et spasmolytikum, som er godkendt til symptomatisk behandling af muskelkramper med spinal eller cerebral årsag. Den anbefalede daglige perorale dosis er 30-80 mg, men under overvågning kan anvendes 100-120 mg dagligt [1]. Baclofen er en gammaaminosmørsyre (GABA)_B-agonist, der hæmmer frigivelsen af de excitatoriske neurotransmittere glutamat og aspartat [1]. I modsætning til benzodiazepiner, som er GABA_A-agonister, opfattes baclofen ikke som afhængighedsskabende [2]. Baclofen elimineres primært renalt med en halveringstid på 3-4 timer [1].

Antallet af personer, som hentede baclofen på et apotek i Danmark, blev fordoblet fra 2005 til 2020 (Figur 1). Årsagen kendes ikke, men et stigende off-label brug til f.eks. opioidudtrapning er en mulig forklaring. Denne indikation er sparsomt undersøgt, men kendes i en dansk kontekst [2]. Fra 2007 til 2012 var der i Danmark mindst 24 tilfælde af baclofenforgiftning [3].

FIGUR 1 Apoteksafhentet baclofen pr. år i Danmark. Antal personer pr. 1.000 indbyggere.



Kilde: Sundhedsdatastyrelsen.

Nedenstående sygehistorie beskriver et eskalerende baclofenforbrug førende til forgiftning samt kramper ved udtrapning.

SYGEHISTORIE

En 46-årig kvinde, kendt med kronisk hovedpine, behandlet med chlorzoxazon, levetiracetam samt pregabalin og tidligere overforbrug af opioider, blev indlagt med påvirket bevidsthed.

Tre år tidligere påbegyndte hun tablet baclofen 10 mg \times 3 som led i opioidudtrækning, og der opstod mistanke om baclofenforgiftning pga. stigende hyppighed af apoteksudleveringer gennem flere måneder.

Ved indlæggelse blev hendes daglige indtag estimeret til 400 mg i de to forgangne uger og 650 mg i det forgangne døgn. Baclofenudtrækning blev iværksat med startdosis på 400 mg dagligt og 20% dosisreduktion hver 14. dag med peroral chlordiazepoxid ved behov. På femtedagen blev hun udskrevet med chlordiazepoxid 25 mg \times 2.

Seks dage senere blev hun ukontaktbar med kramper og blev intuberet i hjemmet. Tonus og vitalparametre var normale. Hun blev indlagt på intensivafdeling og sederet i.v. med propofol og remifentanyl samt loadet med levetiracetam. Ved sederingspause sås kramper. EEG var uden anfaldsaktivitet, men foreneligt med postiktal tilstand, forgiftning eller sedering. CT og MR-skanning af cerebrum var uden akutte forandringer. Tilstanden blev tolket som abstinenskramper. Under fortsat sedering blev baclofen seponeret abrupt på tredjedagen. Ved tegn til abstinenser blev der givet i.v.-midazolam. På sjattedagen blev hun vækket og ekstuberet. Hun modtog kortvarigt olanzapin og dexmedetomidin mod delirium. På syvendedagen blev hun flyttet til stamafdeling med chlordiazepoxid ved behov, og hun blev udskrevet på niendedagen. Inden for et halvt år var chlordiazepoxid udtrækket.

DISKUSSION

Hvor der primært opstår mistanke om baclofenabstinenser ved spasticitet, hyperrefleksi og hypertermi, bør man overveje baclofenforgiftning ved slap parese, hypotoni og hypotermi. Imidlertid kan både abstinenser og forgiftning medføre kramper, respirationssvigt og bevidsthedspåvirkning [1, 4], men behandlingen af disse er sparsomt undersøgt [4]. anbefalede doser kan udtrækkes over 1-2 uger [1]. Der findes ingen specifik antidot, hvorfor behandlingen af forgiftning er understøttende. Hæmodialyse kan være nødvendigt, særligt ved nedsat nyrefunktion [4].

I sygehistorien kan baclofenforbruget op til patientens første indlæggelse have været være fejlestimeret med risiko for både under- og overdosering ved udtrækningen. Udfordringen med administration af de mange baclofen-tabletter (40 tabletter a 10 mg) kan ligeledes have medført fejldosering, og chlordiazepoxid kan være blevet underdoseret. Derfor kan patientens symptomer ved genindlæggelsen i princippet have skyldtes både abstinenser og forgiftning. Man havde dog primært mistanke om abstinenser.

Da patienten allerede var sederet med propofol (en GABA_A-agonist), blev baclofen seponeret abrupt under dække af benzodiazepin med inspiration fra principper for abstinensbehandling af en anden GABA_B-agonist, gammahydroxybutyrat (GHB), hvor benzodiazepiner anses for hjørnesteinen. Meget høje doser kan her være nødvendigt [5]. GHB virker også på GHB-specifikke receptorer [5], hvorfor baclofen- og GHB-abstinenser potentielt vil kunne respondere forskelligt på medicinsk behandling.

Der er et stigende forbrug af baclofen i Danmark. Denne sygehistorie viser, at der er et muligt afhængighedspotentiale af baclofen, og der må opfordres til forsigtighed ved udtrækning af afhængighedsskabende præparater uden etablerede vejledninger. Man bør i sådanne tilfælde overveje indlæggelse eller hyppige ambulante kontroller – især ved usædvanligt høje doser. Abrupt seponering af baclofen kan være en mulighed under indlæggelse på intensivafdeling med sedering og abstinensbehandling med benzodiazepin.

Korrespondance Søren Isidor. E-mail: soeisi@biomed.au.dk

Antaget 8. februar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. marts 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V09220530

SUMMARY

Toxic use of baclofen causing cramps during tapering

Søren Isidor, Tea L. Laursen, Helle Bundgaard, Eva A. Sædder & Ole K. L. Helgestad

Ugeskr Læger 2023;185:V09220530

The spasmolytic agent baclofen is regarded as having a low dependence potential. This is a case report of a 46-year-old woman with an escalating use of baclofen to four times the highest recommended dose. She was initially admitted to hospital due to decreased consciousness. Later, during tapering, she was readmitted unresponsive with myoclonus. Baclofen was discontinued abruptly during sedation with propofol and remifentanyl infusion as well as midazolam in refract doses. Eight days later she was discharged without sequelae.

REFERENCER

1. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Baclofen »Medical Valley«, tabletter. <https://produktresume.dk/> (6. jul 2022).
2. Lin SK. Pharmacological means of reducing human drug dependence: a selective and narrative review of the clinical literature. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(2):242-52. doi: 10.1111/bcp.12163.
3. Kiel LB, Hoegberg LCG, Jansen T et al. A nationwide register-based survey of baclofen toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(5):452-6. doi: 10.1111/bcpt.12344.
4. Romito JW, Turner ER, Rosener JA et al. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: a narrative review. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211022197. doi: 10.1177/20503121211022197.
5. Zvosec DL, Smith SW. Gamma hydroxybutyrate (GHB) withdrawal and dependence. I: Traub SJ, ed. *UpToDate.* UpToDate, 2022.