Canan Bor,
İclal Karaca,
Özge Karakoç,
İlkin Çankaya,
Kubilay Demirağ,
Mehmet Uyar

Baklofen Entoksikasyonu

Baclofen Intoxication

Geliş Tarihi/Received : 12.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 20.10.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Canan Bor, İclal Karaca, Özge Karakoç, İlkin Çankaya,
Kubilay Demirağ, Mehmet Uyar,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

İclal Karaca (✉),
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: azram1983@hotmail.com
Tel.: +90 505 590 98 31

ÖZ Baklofen gama-aminobutirik asitin (GABA) β -p-klorofenil derivesi olup genellikle spinal kord orijinli spastisite, trigeminal nevralji, inatçı hıçkırık, hemifasiyal spazm ve tardif diskinezi tedavilerinde kullanılır. Önerilen günlük doz 40-80 mg olup total dozun günde 80 mg üzerine çıkılmaması gerektiği bildirilmektedir. Migren tedavisi amacıyla baklofen kullanan 41 yaşında kadın hasta şiddetli baş ağrısının ardından 37 adet 10 mg baklofen tablet alarak suisid girişiminde bulunmuştur. Acil servise gelişinde uykuya eğilimli, bilinci açık, koopere, pupiller normoizokorik, ışık refleksi bilateral pozitif olarak değerlendirilen hasta, takibinde solunum yetmezliği gelişmesi ve bilincinin kapanması üzerine orotrakeal entübe edilerek ileri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakım (YB) servisine kabul edildi. Kraniyal bilgisayarlı tomografide patoloji saptanmadı. Bilinci kapalı, Glasgow Koma Skoru 3/15 (E1M1VE), pupilleri mid-dilate, bilateral ışık refleksi alınamayan mekanik ventilasyon desteği altında takip edilen hasta, YB izleminin 19. saatinde, bilinci açık, koopere, oryante olması üzerine mekanik ventilatörden ayrılarak entübe spontan solunuma alındı. Solunumsal ve hemodinamik açıdan stabil, bilinç açık koopere olan hasta YB izleminin 31. saatinde ekstübe edildi. Sonuç olarak; baklofen toksisitesinin derin komaya neden olabilmesi nedeniyle derin koma yapabilecek diğer nedenler arasında ayırıcı tanıda baklofen toksisitesinin de düşünülmesi gerektiği görülmektedir. Tanısal amaçlı toksikolojik incelemeler her zaman mümkün olmadığından öykü ve klinik bulguların önemli olduğu; nörolojik muayenenin sık aralıklarla tekrarlanması, semptomatik destek tedaviler ve ekstrakorporeal teknikler ile baklofen entoksikasyonunda yüz güldürücü sonuçlara ulaşılabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Baklofen aşırı dozu, baklofen entoksikasyonu, beta-(p-klorofenil)-gama-aminobutirik asit

SUMMARY Baclofen is a β -(p-chlorophenyl) derivative of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) and is usually prescribed for spasticity of spinal cord origin, intractable hiccup, trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and tardive dyskinesia. The usual recommended daily dose ranges from 40-80 mg, and the total dose should not exceed 80 mg per day. A 41 year old woman using baclofen for migraine therapy intended suicide after a bitter headache attack by taking 37 tablets, 10 mg in each. On arrival to emergency room, she was conscious and co-operable, but somnolent, her pupils were normoisocoric and light reflex was intact bilaterally. On her follow up, respiratory insufficiency and unconsciousness was observed so she was intubated orotracheally and transferred to intensive care unit (ICU) for advanced tests and therapy. No pathology was determined on cranial CT. On ICU follow up, she was unconscious and mechanically ventilated, her Glasgow Coma Scale was 3/15 (E1M1VE) and pupils were mid-dilated with no light reflex. Since she was again conscious, oriented and co-operable on 19th hour of arrival to ICU and 20th hour of arrival to emergency room, spontaneous breathing trials was started. Extubation was carried out on her 31th hour of arrival to ICU and 32th hour of arrival to emergency room. In conclusion; since baclofen overdose may cause deep coma, it should also be included in differential diagnosis. According to our opinion, performing diagnostic toxicological tests is not always possible that's why history and physical examination is fundamental in case of baclofen intoxication and we can get good results by giving frequent neurological examination, supportive and extracorporeal therapy in such a case.

Keywords: Baclofen overdose, baclofen intoxication, beta-(p-chlorophenyl)-gamma-aminobutyric acid

Giriş

4-amino-3 (4-cholophenyl) -butonoic-acid (baklofen), gama-aminobutirik asitin (GABA) β -p-klorofenil derivativesi olup genellikle spinal kord orjinli spastisite, trigeminal nevralki, inatçı hıçkırık, hemifasiyal spazm ve tardif diskinezi tedavilerinde kullanılır (1). Önerilen günlük doz 40-80 mg olup total dozun günde 80 mg üzerine çıkılmaması gerektiği bildirilmektedir (2,3). Terapötik dozlarda baklofenin %30'u kan proteinlerine bağlanır, 2. saatte serum pik düzeyine ulaşır, eliminasyon yarı ömrü 2-6 saat olmakla birlikte toksik dozlarda eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (4-6). İlacın yaklaşık %70-85'i 72 saatte değişmeden üriner sistemden; %15'i ise karaciğerde yıkılarak feçesle atılır (4). Toksik dozlarda santral sinir sistemi baskılanması, solunum yetmezliği, paradoksal kas tonusu artışı, hipotoni, salivasyon artışı, hipotermi ve nöbetlere sebep olabilmektedir. Toksik belirtiler genellikle tedavi dozlarının 3-5 katı miktarda oral yoldan alınması ile ortaya çıkar. Ancak beraberinde etanol alınmasının tabloyu ağırlaştırabileceği ve semptomların daha hızlı başlamasına neden olabileceği bildirilmektedir (7). Birçok ilaç entoksikasyonunda pupil refleksleri korunmasına rağmen; ağır baklofen entoksikasyonunda pupil reflekslerinin kaybı ile yapısal beyin sapı hasarını taklit edebilir (8).

Konu ile ilgili yapılan literatür araştırmasında sınırlı sayıda araştırma saptanmış olmasından dolayı; acil servise bilinci açık olarak başvuran ve izlemi sırasında bilinci kapanan; yoğun bakım izlemi ve tedavisi sonrasında şifa ile taburcu olan baklofen entoksikasyonu olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Migren tedavisi amacıyla baklofen kullanan 41 yaşında kadın hasta saat 02:00 sırasında şiddetli baş ağrısının ardından 37 adet 10 mg baklofen tablet alarak suisid girişiminde bulunmuştur. Ailesi tarafından uykudan uyandırılmaması ve boş ilaç kutularının görülmesi üzerine saat 03:00 sırasında acil servise getirilen hasta gelişinde uykuya eğilimli, bilinç açık, koopere, pupiller normoizokorik, ışık refleksi bilateral pozitif olarak değerlendirilmiş, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanmıştır. Takibinde solunum yetmezliği gelişen arter kan gazında $Ph=7,38$, $PO_2=39,7$ mmHg, $PCO_2=37,2$ mmHg, $Lac=0,3$ mmol/L, $HCO_3=24,3$ mmol/L, $BE=2,9$ mmol/L olan ve bilinci kapanan hasta saat 03:30'da orotrakeal entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alınmıştır. Hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakım hekimi ile konsülte edilerek saat 04:00'da (acil servise başvurudan 1 saat sonra) ileri destek ve tedavisi amacıyla yoğun bakım servisine kabul edildi. Pressure control (PCV) mod, FiO_2 %30, PEEP=4 cmH₂O, Solunum frekansı=14/dk, Pcontrol=16 cmH₂O

ayarlarında mekanik ventilasyon desteğine alındı. Kraniyal bilgisayarlı tomografisinde patoloji saptanmayan hasta yoğun bakım izlemine alındığında Glasgow Koma Skoru E1M1VE, pupilleri midilate, bilateral ışık refleksi yok, derin tendon refleksleri yok, hipotonik, kan basıncı 151/91 mmHg, nabız 86/dk ritmik, orotrakeal entübe, mekanik ventilasyon desteğinde diğer sistem bakıları olağan olarak saptandı. Hemogram ve biyokimya sonuçları normal düzeyde elde edildi. Kan ve idrar örneklerinde laboratuvarın saptayabildiği herhangi bir toksik maddeye rastlanmadı. Bilinci kapalı olarak mekanik ventilasyon desteğinde izlenen hasta, yoğun bakım izleminin 19. saatinde bilinç açık, koopere, oryante olması üzerine mekanik ventilatörden ayrılarak entübe spontan solunuma ayrıldı. Solunumsal ve hemodinamik açıdan stabil, bilinç açık koopore, arter kan gazında $Ph=7,43$, $PO_2=222$ mmHg, $PCO_2=36$ mmHg, $SO_2=\%99$, $Lac=1,02$ mmol/L, $HCO_3=24$ mmol/L, $BE=0,1$ mmol/L olan hasta yoğun bakım izleminin 31. saatinde ekstübe edildi. Yoğun bakım takibi esasında psikiyatri kliniği ile konsülte edilen hasta izleminin 3. gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Baklofen, GABA'nın lipofilik analogu olup presinaptik agonist etki gösterir. Travma ve multiple skleroz gibi spastisite ile ilişkili hastalıkların semptomlarının azaltılmasında iskelet kas gevşetici olarak kullanılır (9,4). Baklofenin aşırı doz kullanımı sonucu inhibitör nörotransmitter etkisiyle solunum depresyonu, kas gevşemesi, koma ve nöbet gözlemlenebilir (4,10).

Yüksek doz alımına bağlı, akut ve kronik olmak üzere iki tür entoksikasyon bildirilmiştir. Akut entoksikasyonda 4 ana klinik belirti mevcuttur. Bunlar ensefalopati (şuur bulanıklığı ve/veya epileptik nöbetler), solunum yetmezliği, kas hipotonisi ve yaygın hiporefleksidir. Kronik entoksikasyonda ise halüsinasyonlar, hafıza bozukluğu, katatoni veya akut mani bulgularına rastlanır. Akut tip hızlı başlangıçlı, kısa süreli, ağır klinik belirtiler ve kronik tipe göre nöbet sıklığı ile seyreder. Akut tipte beyin sapı reflekslerinin alınamamasına yol açabilmesi nedeniyle beyin ölümünü taklit eden klinik tabloya sebep olabileceği bildirilmektedir (6).

Olgumuzda gelişen klinik tablo akut tipte baklofen entoksikasyonuna uymaktadır. Aileden alınan öykü yüksek doz ilaç alımı yönünde olup, hastanın çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde patoloji saptanmaması, laboratuvar tetkiklerinde bir özellik bulunmaması ağır koma tablosuna neden olabilecek diğer sebepleri ortadan kaldırmaktadır.

Kesin tanı kan baklofen düzeyinin ölçümüyle konmaktadır. Ancak bu ölçüm sadece araştırma laboratuvarlarındaki tekniklerle yapılabilir. Plazma seviyelerinin ölçümü her

zaman mümkün olamadığından tanı sıklıkla klinik bulgularla yapılabilmektedir (8). Hastanemizde de baklofen düzeyi bakılamadığından tanı öykü ve klinik olarak konulmuştur.

Baklofen entoksikasyonunun solunum depresyon etkisi kas gevşemesine sekonder olduğu gibi santral solunum merkezi üzerine direkt etki veya her iki etkinin kombinasyonu ile olduğu belirtilmektedir (2). Sekiz adolesan hastanın 90-600 mg dozlarda baklofen alımı sonrası gelişen entoksikasyonunda mekanik ventilasyon süresinin 40 saate kadar uzadığı bildirilmiştir (11). Ayrıca bu seride baklofen alımının 14. saat kan seviyeleri ile mekanik ventilasyon uygulama süresi arasında lineer bir korelasyon olduğu saptanmıştır (11). Olgumuz literatüre paralel olarak yoğun bakıma kabulünden itibaren 19 saat, acile kabulünden itibaren 20 saat mekanik ventilatör desteği almıştır.

Baklofen aşırı doz kullanımının nörolojik belirtileri santral sinir sistemi ve nöral aktivitede depresyon ile bağlantılıdır (12). Hastamızı yoğun bakım ünitemize kabul ettiğimizde Glasgow Koma Skoru E1M1VE, hipotonik, pupiller middilate, bilateral ışık refleksi negatif, derin tendon refleksleri alınamıyordu. VanDierendonk ve ark.'nın (7) 300 mg baklofen ile etanol alan hastalarının acil servise getirildiğinde GKS 3, pupiller 4 mm, ışık refleksi ilgisiz olarak izlediği olguda 24. saatte cevapsızlık döneminin kalktığını, 36 saat mekanik ventilatörde izlediklerini belirtmişlerdir. Olgumuzunda yoğun bakıma kabulünün 19. saatinde cevapsızlık dönemi sonlandı, mekanik ventilatörden ayrılarak entübe spontan solunuma alındı ve yoğun bakım izleminin 31. saatinde ekstübe edildi.

Yapılan deneysel çalışmalarda, beyin ve sinir dokusundaki baklofen düzeylerinin kandaki düzeyden daha düşük olmasına karşılık beyin ve sinir dokusundan eliminasyon hızını daha yavaş bulmuşlardır (4,12). Bu durum plazma konsantrasyonlarının toksik düzeyden, tedavi edici seviyeye inmesine rağmen santral sinir sistemi depresyonunun neden uzun sürdüğünü açıklamaktadır (4,12).

Pupillerin durumu baklofen entoksikasyonunda değişkendir. Miyozis, midriyazis, ışık reaksiyonu pozitif ya da negatif saptanabilir (12). Olgumuzda yoğun bakıma kabulünde ışık reaksiyonu bilateral negatif olup izlemi sırasında bilateral pozitif olarak saptandı.

Baklofen entoksikasyonunda gözlenen diğer bir bulgu jeneralize nöbetlerdir (2). Nöbet aktivitelerinin nedeni tam açıklanamamakla birlikte presinaptik GABA reseptörlerinin baklofenle uyarılması veya baklofenin geri çekilmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (2). Baklofen tedavisinin birden azaltılması veya kesilmesi ile jeneralize nöbetler ortaya çıkabilmektedir (2). Olgumuzda baklofen entoksikasyonuna bağlı nöbet izlenmemiştir.

Baklofenin aşırı doz kullanımının en önemli etkisi kardiyovasküler sistem üzerinedir (13). Hipertansiyon,

hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, supraventriküler taşikardi görülebilir. Roberge ve ark.'nın (13) bildirmiş oldukları bir olguda supraventriküler taşikardiyi saptamışlardır. Olgumuzda hemodinamik instabilite gözlenmemiştir.

Baklofen entoksikasyonunda elektroensefalogramda (EEG) burst supresyonu, trifazik dalgalar, periyodik keskin dalgalar gibi bulgular gözlemlenebilir (14,15). EEG'deki burst supresyonu bu görünümde hafif veya hiç olmayan elektriksel aktivite dönemleri arasında hafif paroksizmal aktivite ile seyreder ve beyin fonksiyonlarındaki ağır yaygın hasarın göstergesidir. Baklofen toksisitesinde bu görünüm sadece iki olguda bildirilmiş olup (8,15); olgumuza EEG çekilmesi ve kan baklofen düzeyinin belirlenmesi mümkün olmadığından bu konuda yorum getirilememiştir.

Baklofenin spesifik bir antidotu olmadığından destekleyici tedavinin uygulanması esas olduğu kabul edilmektedir (8). Baklofen entoksikasyonu ile çok hızlı gelişen komada ilk sırada yapılması gereken hava yolu kontrolü ve solunum desteği devamlılığının sağlanmasıdır (16). Bazı çalışmalarda zorlu diürez önerilse de (3), çok fazla destekleyici çalışma yoktur. Diğer destekleyici tedaviler hemodinamik stabilizasyon için atropin ve vazopressör ajanları içerir (17). Baklofen entoksikasyonunda gelişen bradikardi ve taşikardinin atropin ve propranolol ile düzeldiği gözlemlenmiştir (3,13,18).

Baklofen toksisitesinde destek tedavilerin yanı sıra ekstrakorporeal tekniklerinde faydaları üzerinde durulmaktadır. Baklofenin büyük bir kısmı böbreklerden elimine olmaktadır (4). Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda baklofen birikimi olduğu ve yarılanma ömrünün uzadığı belirtilmektedir (19). Yapılan birçok çalışmada renal yetersizliği olan ciddi baklofen toksisite olgularında hemodiyaliz uygulamaları ile serum baklofen konsantrasyonunun hızla düştüğü, baklofen yarılanma ömrünün kıaldığı ve klinik semptomların hızla iyileştiği gösterilmiştir (20-24). Kısıtlı sayıda çalışmada ise normal renal fonksiyonu olan baklofen entoksikasyonu olgularında da hemodiyaliz ile yine aynı faydaların sağlandığı belirtilmektedir (25,26). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise ciddi baklofen toksisitesi olgularında 'Sürekli Venö-Venöz Hemofiltrasyon' (SVVH) faydası araştırılmış; SVVH ile serum baklofen konsantrasyonunun hızla düştüğü, baklofen yarılanma ömrünün kıaldığı, klinik semptomların hızla iyileştiği ve hemodiyalize alternatif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (27).

Sonuç

Baklofen toksisitesinin derin komaya neden olabilmesi nedeniyle; derin koma yapabilecek nedenlerin ayırıcı tanısı arasında baklofen toksisitesinin de düşünülmesi gerektiği görülmektedir.

Tanısal amaçlı toksikolojik incelemeler her zaman mümkün olmadığından öykü ve klinik bulguların önemli

olduğu; nörolojik muayenenin sık aralıklarla tekrarlanması, semptomatik destek tedaviler ve ekstrakorporeal teknikler ile baklofen entoksikasyonunda yüz güldürücü sonuçlara ulaşılabileceği kanısındayız.

Yazarlık Katkıları

Hasta onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Konsept: Canan Bor, İclal Karaca, Özge Karakoç, İlkin Çankayalı, Kubilay Demirağ,

Mehmet Uyar, Dizayn: Canan Bor, İclal Karaca, Özge Karakoç, İlkin Çankayalı, Kubilay Demirağ, Mehmet Uyar, Veri Toplama veya İşleme: Canan Bor, İclal Karaca, Özge Karakoç, Analiz veya Yorumlama: Canan Bor, İclal Karaca, Özge Karakoç, Literatür Arama: Canan Bor, İclal Karaca, Özge Karakoç, Yazan: Canan Bor, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Chen YC, Chang CT, Fang JT, Huang CC. Baclofen neurotoxicity in uremic patients: is continuous ambulatory peritoneal dialysis less effective than intermittent hemodialysis? *Renal Failure* 2003;25:297-305.
- Nugent S, Katz MD, Little TE. Baclofen over dose with cardiac conduction abnormalities: case report and review of the literature. *J Clin Toxicol* 1986;24:321-8.
- Cohen MB, Gailey RA, McCoy GC. Atropine in the treatment of baclofen overdose. *Am J Emerg Med* 1986;4:552-3.
- Gerkin R, Curry SC, Vance MV, Sankowski PW, Meinhart RD. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Ann Emerg Med* 1986;15:843-6.
- Aisen ML, Dietz M, McDowell F, Kutt H. Baclofen toxicity in a patient with subclinical renal insufficiency. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:109-11.
- Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS. Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:56-62.
- VanDierendonk DR, Dire DJ. Baclofen and ethanol ingestion: a case report. *J Emerg Med* 1999;17:989-93.
- Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicole MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000;26:1144-6.
- Lipscomb DJ, Meredith TJ. Baclofen overdose. *Postgrad Med J* 1980;56:108-9.
- Chern TL, Kwan A. Flumazenil-induced seizure accompanying benzodiazepine and baclofen intoxication. *Am J Emerg Med* 1996;14:231-2.
- Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics* 1998;101:1045-8.
- Haubenstock A, Hruby K, Jäger U, Lenz K. Baclofen (Lioresal) intoxication report of 4 cases and review of the literature. *Clin Toxicol* 1983;20:59-68.
- Roberge RJ, Martin TG, Hodgman M, Benitez JG, Brunswick JE. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994;32:291-7.
- Abarbanek J, Herishanu Y, Frisher S. Encephalopathy associated with baclofen. *Ann Neurol* 1985;17:617-8.
- Weissenborn K, Wilkens H, Hausmann E, Degen PH. Burst suppression EEG with baclofen overdose. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:77-80.
- Burris AS. Overdose with baclofen. *South Med J* 1986;79:81-2.
- Peng CT, Ger J, Yang CC, Tsai WJ, Deng JF, Bullard MJ. Prolonged severe withdrawal symptoms after-acute-on-chronic baclofen overdose. *J Toxicol ClinToxicol* 1998;36:359-63.
- Ferner RE. Atropine treatment for baclofen overdose. *Postgrad Med J* 1981;57:580-1.
- Wuis EW, Dirks MJ, Termond EF, Vree TB, Van der Kleijn E. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:181-4.
- Chen KS, Bullard MJ, Chien YY, Lee SY. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *Ann Pharmacother* 1997;31:1315-20.
- Himmelsbach FA, Köhler E, Zanker B, Wandel E, Kramer G, Poralla T, et al. Baclofen intoxication in chronic hemodialysis and kidney transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:733-7.
- Wu VC, Lin SL, Lin SM, Fang CC. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:441-3.
- Peces R, Navascues RA, Baltar J, Lares AS, Alvarez-Grande J. Baclofen neurotoxicity in chronic haemodialysis patients with hiccups. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1896-7.
- Bassiliou N, Launay-Vacher V, Mercadal L, Deray G. Baclofen neurotoxicity [correction of unerotoxicity] in a chronic haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:715-6.
- Hsieh MJ, Chen SC, Weng TI, Fang CC, Tsai TJ. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2012;30:1654.
- Dias LS1, Vivek G, Manthappa M, Acharya RV. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol* 2011;43:722-3.
- Meulendijks D, Khan S, Koks CH, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Baclofen overdose treated with continuous venovenous hemofiltration. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:357-61.