



## Barbituraten

### Algemeen

Barbituraten binden aan de GABA<sub>A</sub>-receptor. Ze verhogen de potentie van de inhiberende neurotransmitter GABA op de GABA<sub>A</sub>-receptor. Door deze dempende werking op het CZS hebben barbituraten een sterk sedatieve en anti-convulsieve werking[1]. Barbituraten zijn verslavend en worden recreatief gebruikt[2].

Het aantal sterfgevallen door overdosering met barbituraten in Nederland steeg tussen 2013 en 2017 van 31 naar 66 gevallen. Het is onbekend of deze stijging wordt veroorzaakt door veranderingen in detectie en registratie. Het gaat hier in bijna alle gevallen om suicide[2].

Barbituraten kunnen worden ingedeeld in[3]:

- Ultrakortwerkend (thiopental, hexobarbital, methohexital)
- Kort- en middellangwerkend (pentobarbital, cyclobarbital, amobarbital, butobarbital, secobarbital)
- Langwerkend (fenobarbital, primidon)

### Preparaten:

Amobarbital, brallobarbital, butobarbital (Soneryl®), cyclobarbital, fenobarbital (Luminal®), hexobarbital, methohexital (Brietal), methylfenobarbital (Prominal®), pentobarbital (Nembutal®), primidon (Mysoline®), secobarbital, thiopental (Nesdonal®), Vesparax® (brallobarbital, secobarbital en hydroxyzine), vinylbarbital.

In Nederland worden de volgende barbituraten nog gebruikt:

- Fenobarbital en primidon: toegepast bij epilepsie en bij neonatale onthoudingsverschijnselen (fenobarbital)
- Vesparax: in buitenland nog verkrijgbaar
- Thiopental en pentobarbital: klinisch toegepast bij hersenoedeem en euthanasie, in de auto's van dierenartsen en dierenartsenpraktijken in grote hoeveelheden voorradig
- Methohexital en Thiopental: klinisch toegepast als intraveneuze anesthetica

De toepassing van barbituraten als hypnoticum of anxiolyticum is obsoleet. Primidon is weliswaar geen barbituraat, maar wordt wel gemetaboliseerd tot fenobarbital.

### Synoniemen

Amobarbital: Downers, blue heavens, blue velvet, blue devils, amylobarbitone

Pentobarbital: Nembies, yellow jackets, abbots, Mexican yellows

Phenobarbital: Purple hearts, goof balls, feenies, phennies, phenos, phenobarbitone

Secobarbital: Reds, red birds, red devils, lilly, F-40s, pinks, pink ladies, seggy

### Toxische dosis

Afhankelijk van het type preparaat. Verslaafden kunnen hoge doses (en spiegels) verdragen, met forse onthoudingsverschijnselen. Gelijktijdig gebruik van ethanol en geneesmiddelen met centraal-depressieve effecten leidt tot toename van toxische effecten.



## Kinetiek

### *Absorptie:*

Barbituraten worden in het algemeen goed oraal geabsorbeerd. Secobarbital wordt voor 90% geabsorbeerd; fenobarbital voor 70-90% en methylfenobarbital 50%. De absorptie wordt versneld indien het barbituraat wordt ingenomen op de lege maag of gelijktijdig met alcohol. Maximale plasmaconcentraties worden voor fenobarbital na 8-12 uur bereikt. (bij i.m. toediening na 1 - 2 uur).

### *Verdelingsvolume:*

Zie tabel 1

### *Eiwitbinding:*

zie tabel 1

### *Weefselbinding:*

Voor de ultra-kortwerkende barbituraten (voornamelijk thiopental en in mindere mate methohexital) hebben een hoge vetweefsel binding. De concentratie thiopental is in vetweefsel 6 tot 12 keer hoger dan de plasmaconcentratie en wordt vertraagd uit het vetweefsel afgegeven. Fenobarbital heeft een matige vetoplosbaarheid en wordt langzaam en in geringe mate naar de vetweefsels gedistribueerd.

### *Eliminatie:*

Barbituraten worden via oxidatief metabolisme omgezet in niet-actieve metabolieten, met uitzondering van thiopental dat wordt omgezet in pentobarbital en primidon dat wordt omgezet in fenobarbital. Een deel wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. Het percentage is variabel: zie tabel 1. De halfwaardetijd van fenobarbital neemt toe bij nierfunctiestoornissen.

Barbituraten zijn CYP-inductoren en ondergaan ook CYP-gemedieerde klaring waardoor zij auto-inductie vertonen bij langdurig gebruik.[3]

### *Halfwaardetijd:*

Primidon: 6-8 uur (wordt omgezet in fenobarbital)

Overige: zie tabel 1

NB toxicokinetiek kan afwijken van de kinetiekgegevens in tabel 1



Tabel 1: Kinetiekgegevens barbituraten

Stoffen	Eiwitbinding	Urine-excretie	t <sub>1/2</sub>	Vd
<i>Ultrakortwerkende middelen</i>				
Hexobarbital			3-5 uur	
Methohexital	70%		1-2 uur	2,2 l/kg
Thiopental <sup>1</sup>	80%		3-8 uur	2,5 l/kg
<i>Kort- en middellang-werkende middelen</i>				
Amobarbital	40-60%		15-30 uur	
Butobarbital			40 uur	
Cyclobarbital	70%	2-7%	8-17 uur	
Pentobarbital <sup>2</sup>	35-65%	<1%	4 uur en 35-50 uur	1,0 l/kg
Secobarbital	30-45%	5%	15 - 30 uur	
<i>Langwerkende middelen</i>				
Fenobarbital <sup>3</sup>	20-60%	10-30%	60 - 130 uur	0,75 l/kg

<sup>1</sup> -na éénmalige injectie, na 5 min uit CZS geëlimineerd wegens distributie naar weefsels  
 -wordt gemetaboliseerd tot pentobarbital

-bij thiopental en bij pentobarbital neemt bij chronisch gebruik de halfwaardetijd toe

<sup>2</sup> -pentobarbital heeft een bifasische klaring met als t<sub>1/2</sub>: 4 uur en 35 - 50 uur

-bij thiopental en pentobarbital neemt bij chronisch gebruik de halfwaardetijd toe

<sup>3</sup> - Na overdosering van fenobarbital is de halfwaardetijd vaak verlengd tot 4-7 dagen[4]

## Klinisch beeld

### *Pulmonaal*

- Ademhalingsdepressie, Cheyne-Stokes ademhaling, hypoventilatie, apnoe

### *Circulatie*

- Hypotensie, depressie van het cardiovasculair systeem met aritmieën en hartfalen, shock. Acute nierfunctiestoornis door hypotensie.

### *Neurologie*

- Onderdrukking van het CZS, variërend van sedatie tot coma.
- Nystagmus, ataxie (coördinatiestoornissen), dysartrie

### *Elektrolyten*

- Hyponatriemie
- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

### *Uitwendig*

- Hypothermie soms gevolgd door koorts, afwezigheid van reflexen, bullae op drukplaatsen op de huid. De pupillen zijn meestal licht vernauwd, maar kunnen ook verwijd zijn bij ernstige intoxicaties.

## Differentiaaldiagnose

Geen opmerkingen.



## Bloedspiegelbepaling

### Identificatie

Bij vermoeden van een intoxicatie kan een toxicologische 'drugs of abuse' (DoA)-screening uitgevoerd worden met urine. De specificiteit en sensitiviteit zijn hoog, waardoor betrouwbare uitslagen kunnen worden gegenereerd. Tevens kunnen de barbituraten in bloed middels HPLC-DAD en LC-MS aangetoond en gekwantificeerd worden.

### Kwantificatie

Barbituraten kunnen in serum worden gekwantificeerd met behulp van LC-MS of HPLC-diodearray (DAD, ook bekend als STIP). Afhankelijk van de gemeten serumconcentratie wordt besloten of een tweede concentratie-bepaling nodig is.

## Overige diagnostiek

Geen opmerkingen.

## Therapie

### 1. Absorptievermindering

Maagspoelen (bij patiënt in coma pas na intubatie); zinvol tot 1 uur na ingestie.

Toedienen van actieve kool (doseringen: zie tabel 3). Mogelijk tot wel 4 uur na inname effectief wegens de langzame absorptie van barbituraten.

Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is geïndiceerd (enterohepatische kringloop). Toxische doses barbituraten lijken de maaglediging te vertragen, waardoor patiënten mogelijk een verhoogd risico op aspiratie en darmporatie hebben bij meermalige toediening van geactiveerde kool[3]. Meermalige toediening met geactiveerde kool doorzetten wanneer wordt gekozen voor extracorporele eliminatietechniek[3].

### 2. Eliminatieversnelling

Hemodialyse (HD) verhoogt de eliminatie van barbituraten significant[3]. HD is bij langwerkende barbituraten (fenobarbital) effectiever dan bij (ultra)kortwerkende barbituraten (methohexital, thiopental) vanwege het hoge verdelingsvolume en weefselbinding van (ultra)kortwerkende barbituraten. Peritoneale dialyse en plasmaferese zijn inferieur aan HD[3].

Extracorporele eliminatie is geïndiceerd wanneer:

- Langdurig coma aanwezig is of verwacht wordt en/of;
- Shock aanwezig blijft na rehydratie en/of;
- Toxiciteit aanwezig blijft na herhaalde toediening van geactiveerde kool
- Toxische serumconcentraties (tabel 3) kunnen bijdragen aan de beslissing voor het starten van extracorporele eliminatie en kunnen gebruikt worden voor het monitoren van de efficiëntie van de eliminatieversnelling.

Keuze extracorporele eliminatietechniek[3]:

- Intermitterende HD is de voorkeursmethode
- CVVH(D/F) is een acceptabele alternatief als HD niet beschikbaar is



Tabel 2: Bloedspiegelbepaling voor afzonderlijke stoffen. [4][5]

	Therapeutische Waarden	Toxische Waarden	Waarden waarbij HD geadviseerd
Amobarbital	1 - 5 mg/l	>10 mg/l	>30 mg/L
Barbital	2 - 20 mg/l	>20 - 50 mg/l	>50 mg/l
Brallobarbital	4 - 8 mg/l	>10 mg/l	>15 mg/l
Butobarbital	5 - 15 mg/l	>20 mg/l	>30 mg/l
Cyclobarbital	2 - 6 mg/l	>10 mg/l	>20 mg/l
Fenobarbital	10 - 40 mg/l	>60 mg/l	>80 mg/l (40% <sup>2</sup> )
Heptabarbital	2 - 5 mg/l	>10 mg/l	>20 mg/l
Hexobarbital	1 - 5 mg/l	>10 - 20 mg/l	>50 mg/l
Methohexital	1 - 6 mg/l	>2 - 20 mg/l	
Pentobarbital	1 - 10 mg/l	>10 mg/l	>10-24 mg/l(15% <sup>3</sup> )[6][7]
Secobarbital	1 - 5 mg/l	7 - 10 mg/l	>10 mg/l (1% <sup>2</sup> )
Thiopental	1 - 5 mg/l	>7 mg/l	>10 - 15 mg/l
Vinylbarbital	1 - 3 mg/l	>5 mg/l	>8 mg/l

<sup>1</sup> Specificiteit : cross-reactiviteit van amo-, buta-, pento- en secobarbital 1-2%, cross-reactiviteit van overige barbituraten <1%. Cross-reactiviteit metaboliet p-Hydroxyfenobarbital 0,8 -6,8%.

<sup>2</sup> Percentages staan voor de fractie die verwijderd wordt in 4 uur met HD.

<sup>3</sup> Continue venoveneuze hemodiafiltratie (CVVHDF) leidt tot ~15% klaring van een toxische dosis pentobarbital.

Wegens tolerantie kunnen langdurige barbituraatgebruikers hogere spiegels verdragen zonder klinische symptomen. Wanneer er ook andere sedativa in het bloed aanwezig zijn kunnen symptomen al bij lagere serumconcentraties optreden en kan starten van extracorporele eliminatie bij lagere serumconcentraties van het barbituraat al worden overwogen.

Geforceerde alkalische diurese is obsoleet en gecontraïndiceerd vanwege de kans op longoedeem en omdat het de renale klaring van barbituraten bij vergiftiging niet significant verhoogt[3].

### 3. Symptoombestrijding

- Bij ademhalingsdepressie evt. kunstmatige beademing toepassen.
- Vocht- en electrolytenbalans op peil houden.
- Bij voortdurende hypotensie kan dopamine of noradrenaline worden overwogen.



Tabel 3. doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	

#### 4. Monitoring

- Patiënten met matige of ernstige intoxicaties dienen ten minste 8 uur te worden geobserveerd
- Bepalen arterieel bloedgas
- Bepalen barbituraat concentratie in bloed. De bepaling herhalen om te monitoren of de concentratie verder stijgt
- Overweeg natrium te bepalen wegens kans op hyponatriemie en syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

#### Herziening

K.A.M. de Jong, PhD student, klinisch farmacoloog i.o., Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam  
 Dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, OLVG, Amsterdam

#### Auteurs

FGA Jansman, ziekenhuisapotheker, Isala klinieken, Zwolle  
 Dr H Kieft, internist-intensivist, Isala klinieken, Zwolle

#### Literatuur

- [1] Asano T, Ogasawara N. Stimulation of GABA receptor binding by barbiturates. *European Journal of Pharmacology*. 1982;77(4):355-357.
- [2] Ministerie van Justitie en Veiligheid, Trimbos Instituut. Nationale drug monitor jaarbericht 2018.
- [3] Mactier R, Laliberté M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S et al. Extracorporeal Treatment for Barbiturate Poisoning: Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(3):347-358.
- [4] Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum - UMC Utrecht. Fenobarbital. Beschikbaar: <https://www.vergiftigingen.info/f?p=300:STOFMONOGRAFIE:16151335974447::NO::> .  
 Geraadpleegd op: 15-08-2019
- [5] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoltdt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical Care*. 2012;16(4):R136.
- [6] Koyama K, Suzuki R, Yoshida T, Kikuno T. Usefulness of serum concentration measurement for acute pentobarbital intoxication in patients. *chudoku kenkyu*. 2007. Jan;20(1):45-53.
- [7] Solbeck P, Snowdon V, Rajagopalan A, Jhirad R. Suicide by Fatal Pentobarbital Intoxication in Ontario, Canada, from 2012 to 2015. *Journal of Forensic Sciences*. 2018;64(1):309-313
- [8] KNMP. *Informatorium Medicamentorum* 2004, p 859-63
- [9] *Handbook of poisoning*, R.H. Dreisbach, 11th Ed., 1983, Lange Medical Publications, California, p. 348-354
- [10] *Ellenhorn's Medical Toxicology*, M.J. Elenhorn, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, USA, p. 306, 684-687
- [11] *Treatment of common acute poisonings*, H. Matthew, A.A.H. Lawson, 3rd Ed; 1975, Churchill livingstone, Edinburgh, UK, p. 48-55



[12] Micromedex; volume 119

[13] Loddenkemper T, Möddel G, Dinner D, Kim H, Schuele S, Alexopoulos A et al. Language assessment in Wada test: Comparison of methohexital and amobarbital. *Seizure*. 2009;18(9):656-659.

[14] Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG. Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 215-9.

## Bijlagen

Geen bijlagen.

## Revisie

versie 3 maart 2013: preparaat methohexital (Brietal) toegevoegd, incl. in table 2  
bloedspiegelbepaling