

Barbituraten

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	3
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	3
Klinisch beeld.....	4
Differentiaal diagnose	5
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	5
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	7
Literatuur.....	7
Bijlagen	8
Revisie	8

Algemeen

Barbituraten binden aan de GABA_A-receptor. Ze verhogen de potentie van de inhiberende neurotransmitter GABA op de GABA_A-receptor. Door deze dempende werking op het CZS hebben barbituraten een sterk sedatieve en anti-convulsieve werking [1]. In het verleden werden barbituraten dan ook gebruikt in de behandeling van slaapstoornissen, angst, epilepsie en als anestheticum [2]. Vanwege het bijwerkingenprofiel en de introductie van benzodiazepines worden barbituraten tegenwoordig echter nauwelijks meer voorgeschreven [3]. Barbituraten worden echter nog wel (in beperkte mate) recreatief misbruikt en zijn ook verslavend [2]. Het aantal sterfgevallen in Nederland aan een overdosering barbituraten bedroeg tussen 2016 en 2021 tussen de 30 en 70 gevallen per jaar. In 99,5% van de sterfgevallen was er sprake van suicide [3].

Barbituraten kunnen worden ingedeeld in [4]:

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

Preparaten

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

In Nederland zijn de volgende barbituraten geregistreerd [5]:

- Fenobarbital:
 - o Toegepast bij epilepsie. Bij neonaten tevens toegepast bij een status epilepticus, niet-opioïd gerelateerd Neonataal Abstinentie Syndroom (NAS) en als sedativum [6].
 - o Preparaten: Tablet 25mg, Tablet 50mg, Drank 4mg/ml, intraveneuze oplossing voor injectie of infusie (50-100 mg/ml onverdund).
- Pentobarbital:
 - o Toegepast bij hulp bij zelfdoding [7], agitatie bij terminaal zieke kinderen, status epilepticus bij kinderen [5].
 - o Preparaten: apotheekbereiding.
- Secobarbital:
 - o Toegepast bij hulp bij zelfdoding [7].
 - o Preparaten: apotheekbereiding.
- Thiopental:
 - o Toegepast als anestheticum, als coma-inductor bij euthanasie [7], bij refractaire status epilepticus [8] en bij intracraniale hypertensie.
 - o Preparaten: thiopental injectiepoeder 500mg flacon.
- Primidon:
 - o Op zichzelf geen barbituraat, maar wordt wel omgezet tot fenobarbital.
 - o Toegepast bij epilepsie. Primidon wordt ook off-label voorgeschreven voor essentiële tremor [9].
 - o Preparaten: Tablet 250mg.

De toepassing van barbituraten als hypnoticum of anxiolyticum is obsoleet. In de veterinaire geneeskunde worden o.a. pentobarbital (euthanaticum) en thiopental (anestheticum) nog gebruikt, waardoor deze middelen bij dierenartsenpraktijken voorradig zijn.

Synoniemen

Barbituraten algemeen: barbs, blockbusters, Christmas trees, sleepers

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

Pentobarbital: Nembies, yellow jackets, abbots, Mexican yellows

Fenobarbital: 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 bij staken van medicatie. Gelijktijdig gebruik van ethanol en geneesmiddelen met centraal-depressieve effecten leidt tot toename van toxische symptomen [10].

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Absorptie:

Barbituraten worden in het algemeen goed oraal geabsorbeerd, voornamelijk in de dunne darm [11]. Secobarbital wordt voor 90% geabsorbeerd; fenobarbital voor 70-90% en methylfenobarbital voor 50%. De absorptie wordt versneld indien het barbituraat wordt ingenomen op de lege maag of gelijktijdig met alcohol. Zie tabel 1 voor de T_{max} van de verschillende barbituraten.

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 en fenylethylmalonamide (PEMA) [9]. 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.[4]

Halfwaardetijd:

Zie tabel 1.

NB toxicokinetiek kan afwijken van de kinetiekgegevens in tabel 1

TOXICOLOGIE.ORG

Tabel 1: Kinetiekgegevens barbituraten

Stoffen	Eiwitbinding	Urine-excretie	Tmax	T½	Vd
Thiopental ¹	80%			3-8 uur	2,5 l/kg
Pentobarbital ²	35-65%	<1%	0,5-1 uur [13]	4 uur en 35-50 uur	1,0 l/kg
Secobarbital	30-45%	5%	2-4 uur [14]	15 - 30 uur	
Fenobarbital ³	20-60%	10-30%	8-12 uur	80 – 120 uur	0,25 – 1,2 l/kg
Primidon ⁴	19-30%	>15%	3-6 uur [13]	3 - 22 uur	0,5-1,0 l/kg

¹ - 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.

² - Pentobarbital heeft een bifasische klaring met als t1/2: 4 uur en 35 - 50 uur.

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

³ - Na overdosering van fenobarbital is de halfwaardetijd vaak verlengd tot 4-7 dagen [12].

⁴ - Wordt gemetaboliseerd tot fenobarbital en fenylethylmalonamide (PEMA).

- De eiwitbinding van de farmacologisch actieve metabolieten fenobarbital en fenylethylmalonamide bedraagt respectievelijk 50-51% en 0-20%.

- De halfwaardetijden van deze metabolieten bedragen respectievelijk 80-120 uur en 20-40 uur.

- Primidon wordt voor 15% onveranderd uitgescheiden en verder in de vorm van metabolieten. Bij hogere dosering neemt het percentage onveranderd uitgescheiden primidon in de urine toe door verzadiging van de omzetting in fenobarbital [9].

Klinisch beeld

Airway/Breathing

- Ademhalingsdepressie, Cheyne-Stokes ademhaling, hypoventilatie, apnoe.

Circulation

- Hypotensie (soms hypertensie), depressie van het cardiovasculair systeem met aritmieën (bradycardie, compensatoire tachycardie) en hartfalen, shock. Oligurie en acute nierinsufficiëntie door hypotensie.

Disability

- Onderdrukking van het CZS, variërend van sedatie tot coma.
- Nystagmus, ataxie (coördinatiestoornissen), dysartrie, krachtsverlies, verwardheid.
- De pupillen zijn meestal licht vernauwd, maar kunnen ook verwijd zijn bij ernstige intoxicaties (late fase).
- Hyporeflexie of areflexie (soms positieve Babinski reflex).

Exposure/environment

- Hypothermie soms gevolgd door koorts, bullae op drukplaatsen op de huid, cyanose.
- Afname darmperistaltiek, ileus.
- Hyponatriëmie, syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).
- Hypokaliëmie. [9,11,12]

Differentiaal diagnose

- Intoxicatie met andere medicatie met sedatief effect (benzodiazepines, anticonvulsiva (carbamazepine), alcohol, opiaten, GHB, atypische antipsychotica, etc.).
- Koolstofmonoxide vergiftiging.
- Metabole aandoeningen (o.a. hypoglykemie, myxoedeem).
- Centraal neurologische aandoeningen (meningitis, CVA, encefalitis, etc.) [10,12]

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Identificatie

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

Kwantificatie

Barbituraten (o.a. fenobarbital, primidon, pentobarbital, secobarbital, thiopental) kunnen in serum semi-kwantitatief worden bepaald met behulp van de toxicologische screening. Kwantitatieve bepaling van serumconcentraties (tabel 3) kan bijdragen aan de beslissing voor het starten van extracorporele eliminatie en kunnen gebruikt worden voor het monitoren van de efficiëntie van de eliminatieversnelling. De meeste ziekenhuizen bieden kwantitatieve bepalingen enkel nog aan voor fenobarbital, primidon thiopental en pentobarbital [11]. Afhankelijk van de gemeten serumconcentratie wordt besloten of een tweede concentratie-bepaling nodig is.

Overige diagnostiek

- Bepaal een arterieel bloedgas.
- Bepaal nierfunctie, natrium, kalium en magnesium. De nierfunctie kan afnemen bij hypotensie. Er bestaat een risico op hyponatriëmie en het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) [12]. Ook hypokaliëmie is beschreven bij barbituraatintoxicaties, met bij staken van barbituraten ook rebound hyperkaliëmie [11].
- Verricht een ECG bij een vermoeden op ritmestoornissen.

Therapie

1. Absorptievermindering

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

Toedienen van actieve kool (doseringen: zie tabel 2). Mogelijk tot wel 4 uur na inname effectief wegens de langzame absorptie van barbituraten.

Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is geïndiceerd om de eliminatie te versnellen, ook bij medicamenten die slechts beperkt een enterohepatische kringloop ondergaan (bijv. fenobarbital en primidon) [9, 12]. Toxische doses barbituraten lijken de maaglediging te vertragen, waardoor patiënten mogelijk een verhoogd risico op aspiratie en darmperforatie hebben bij meermalige toediening van

geactiveerde kool. Meermalige toediening met geactiveerde kool dient doorgezet te worden wanneer wordt gekozen voor een extracorporele eliminatietechniek [4].

Tabel 2: 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)	

2. Eliminatieversnelling

Hemodialyse (HD) verhoogt de eliminatie van barbituraten significant. HD is bij langwerkende barbituraten (fenobarbital) effectiever dan bij (ultra)kortwerkende barbituraten (methohexital, thiopental). Peritoneale dialyse en plasmaferese zijn inferieur aan HD [4].

Extracorporele eliminatie is geïndiceerd in de volgende gevallen [4]:

- (Verwacht) langdurig coma en/of;
- Ademhalingsdepressie waarvoor kunstmatige beademing noodzakelijk is en/of;
- Aanhoudende shock ondanks rehydratie en/of;
- Aanhoudende toxiciteit ondanks herhaalde toediening van geactiveerde kool.

Zie tabel 3 voor toxische spiegels waarbij HD wordt geadviseerd.

Keuze extracorporele eliminatietechniek [4]:

- Intermitterende HD is de voorkeursmethode
- CVVH(D(F)) en hemoperfusie zijn acceptabele alternatieven als HD niet beschikbaar is

Tabel 3: Bloedspiegelbepaling voor afzonderlijke stoffen [9,12,13].

	Therapeutische Waarden	Toxische Waarden	Waarden waarbij HD geadviseerd
Fenobarbital	10 – 40 mg/l	>60 mg/l	>80 mg/l (40% ²)
Pentobarbital	1 - 10 mg/l	>10 mg/l	>10-24 mg/l ³
Primidon	5 – 15 mg/l	>15 mg/l ⁴	
Secobarbital	1 - 5 mg/l	7 - 10 mg/l	>10 mg/l (1% ²)
Thiopental	1 - 5 mg/l	>7 mg/l	>10 - 15 mg/l

¹ 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%.

² Percentages staan voor de fractie die verwijderd wordt in 4 uur met HD.

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

⁴ Bepaal naast de concentratie primidon ook de concentratie fenobarbital [9].

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.

Stop extracorporele eliminatie bij klinische verbetering (bijv. herstel van bewustzijn). Gebruik de serumconcentratie enkel om het therapie-effect te monitoren, maar niet als reden om extracorporele eliminatie te staken, dan wel door te zetten. Bij mengintoxicaties is het raadzaam wel meer te varen op de

serumconcentratie, gezien aanhoudende symptomen dan ook veroorzaakt kunnen worden door andere middelen [4].

Geforceerde diurese is obsoleet en gecontraïndiceerd vanwege de kans op longoedeem en omdat het de renale klaring van barbituraten bij vergiftiging niet significant verhoogt. Ook het alkalineren van de urine wordt niet standaard aangeraden, gezien dit minder effectief is dan herhaalde toediening van actieve kool [4].

3. *Symptoombestrijding*

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

4. *Monitoring*

- Patiënten met matige of ernstige intoxicaties dienen ten minste 8 uur te worden geobserveerd. Let op: chronisch gebruikers kunnen onttrekkingsverschijnselen ontwikkelen tijdens de herstelfase van een acute intoxicatie. Bijpassende symptomen zijn rusteloosheid, tremoren, hyperthermie, angst, insulten, delirium en circulatoir falen met potentieel de dood tot gevolg [4,12].
- Zo nodig bepalen barbituraatconcentratie in bloed. De bepaling evt. herhalen om te monitoren of de concentratie verder stijgt en/of om de efficiëntie van eliminatieversnelling te beoordelen. NB: houdt er bij primidon rekening mee dat de fenobarbital concentratie bij een potentieel ernstige intoxicatie in de loop van de dagen nog kan stijgen [9].
- Overweeg natrium herhaaldelijk te bepalen wegens kans op hyponatriëmie en syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Auteurs

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

Eerste 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

Tweede herziening

K.D. van Heugten, MSc, AIOS klinische geriatrie en klinisch farmacoloog i.o., RadboudUMC
Dr. J.Y.M.N. Derijks – Engwegen, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, RadboudUMC

Literatuur

- [1] Asano T, Ogasawara N. Stimulation of GABA receptor binding by barbiturates. *European Journal of Pharmacology*. 1982;77(4):355-357.
- [2] Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 8:26-39..
- [3] Trimbos Instituut. *Nationale Drug Monitor Archivering* 2022.
- [4] 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.
- [5] Informatarium Medicamentorum, KNMP. Geraadpleegd op 20-02-2024.

- [6] Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen, Kinderformularium, fenobarbital
- [7] KNMG, Richtlijn uitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding 2021
- [8] Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn Epilepsie, 2023
- [9] Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum – UMC Utrecht. Primidon. Beschikbaar: [Primidon - Vergiftigingen.info](#). Geraadpleegd op: 25-02-2024.
- [10] Suddock JT, Kent KJ, Cain MD. Barbiturate Toxicity. 2023 Apr 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
- [11] UptoDate. Barbiturate (phenobarbital) poisoning. Geraadpleegd op: 2-3-2024.
- [12] Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum – UMC Utrecht. Fenobarbital. Beschikbaar: [Fenobarbital - Vergiftigingen.info](#). Geraadpleegd op: 20-02-2024
- [13] Encyclopedia of Toxicology, P. Wexler, 3rd Ed, 2014, Academic Press, USA.
- [14] Clifford JM, Cookson JH, Wickham PE. Absorption and clearance of secobarbital, heptabarbital, methaqualone, and ethinamate. Clin Pharmacol Ther. 1974 Aug;16(2):376-89.
- [15] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Critical Care. 2012;16(4):R136.
- [16] 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.
- [17] 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
- [18] Handbook of poisoning, R.H. Dreisbach, 11th Ed., 1983, Lange Medical Publications, California, p. 348-354
- [19] Ellenhorn's Medical Toxicology, M.J. Elenhorn, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, USA, p. 306, 684-687
- [20] Treatment of common acute poisonings, H. Matthew, A.A.H. Lawson, 3rd Ed; 1975, Churchill livingstone, Edinburgh, UK, p. 48–55
- [21] Micromedex; volume 119
- [22] 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.
- [23] 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 tabel 2 bloedspiegelbepaling
Versie maart 2024: toevoeging differentiaal diagnose, toevoeging overige diagnostiek, toevoeging primidon