

## Gammahydroxyboterzuur (GHB)

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis .....	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek .....	3
Klinisch beeld.....	4
Differentiaaldiagnose .....	5
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	5
Overige diagnostiek .....	6
Therapie.....	6
Auteurs .....	7
Literatuur.....	7
Bijlagen .....	7
Revisie .....	8

### Algemeen

GHB werkt als neuromodulator op het GABA-erge systeem door stimulatie van GABA-afgifte, als precursor van GABA en door binding aan GABA<sub>B</sub>-receptoren. Het beïnvloedt dopamine- en serotonine-activiteit, verhoogt prolactine en groeihormoonafgifte, en remt glutaminerge neurotransmissie, wat leidt tot een gevoel van euforie, sedatie, en veranderingen in slaapcycli. Bij intoxicatie bindt GHB voornamelijk aan GABA<sub>B</sub>-receptoren, wat leidt tot neurologische effecten zoals bewustzijnsdaling en ademhalingsdepressie, en fysiologische effecten zoals bradycardie en hypotensie.

GHB is verkrijgbaar als wit poeder of korrels en wordt vermengd met water voor gebruik. In vloeibare vorm is het doorzichtig, geurloos en heeft het een zoute smaak. Het middel wordt recreatief gebruikt vanwege de euforische werking; daarnaast wordt het door bodybuilders toegepast voor vermeende spiergroei (een effect dat niet wetenschappelijk is aangetoond), en staat het bekend als '*date rape drug*', maar toepassing voor dit doeleinde is echter twijfelachtig. Sinds 2005 is GHB geregistreerd voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassenen.

GHB-onttrekking kan leiden tot agitatie, insulten en onttrekkingsdelier en dient niet met benzodiazepinen behandeld te worden (minimaal effect), maar met farmaceutische GHB.

**NB**, deze monografie behandelt uitsluitend GHB-intoxicaties. Bij onttrekking dient het lokale protocol gevolgd te worden, of anders de aanbevelingen uit hoofdstuk 9.3 '[Detoxificatie/ontgifting van stoornis in het gebruik van GHB](#)' uit de 'GGZ standaarden - Richtlijn Drugs (niet-opioïden). Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines'.

# TOXICOLOGIE.ORG

---

## Preparaten

### Oraal

*Therapeutische preparaten geregistreerd in Nederland*

Gammahydroxyboterzuur drank 150 mg/mL – Natrium zout\*

Hydroxyboterzuur drank 500 mg/mL – Natrium zout\*

Merknaam: Xyrem®

\* *Natrium zoutvorm van (gamma)hydroxyboterzuur = natriumoxybaat*

*Therapeutische preparaten geregistreerd in het buitenland*

Alcover (Italië), Gamma-OH (Europa), Somsanit (Duitsland)

*Buitenlandse voedingssupplementen met GHB*

Anectamine, Natural sleep 500, Oxy sleep, Somatomax, Somatomax PM

*Zelfgemaakte preparaten*

GHB wordt door veel gebruikers zelf gemaakt. Hierbij dient te worden uitgegaan van een gemiddelde concentratie van 600 – 650 mg/mL GHB.

*Precursors*

1,4-butaandiol (BD) en gamma butyrolacton (GBL) worden in-vivo gemetaboliseerd tot GHB en veroorzaken vergelijkbare effecten en zijn ook als party drug waargenomen.

## Synoniemen

Anectamine, Biberones, Blue verve, Buisje, Cherry Menth, Cherry Meth, Date-rape drug, Doppie, Easy Lay, Everclear, EZlay, Fantasy, G, G caps, G H Beers, Gamma 10, Gamma-O, GBH, Gehaktballetjes, Geil Hemels Bronwater, Georgia Home Boy, GG, Ghbers, Goop, Great Hormones at Bedtime, Grievous Bodily Harm, G-riffick, Growth Hormone Booster, G-spot, Hydro, Jib, Jolt, KGHB, Lemons, Liquid E, Liquid Ecstasy, Liquid G, Liquid X, Love Potion #8½, Mills, Nature's quaalude, NSC 84223, Organic, Organic quaalude, Poor man's heroin, Quaalude, Salt water, Salty GHB, Salty Water, Scoop, Sleep-500, Soap, Vita-G, Water, Wolfies, Woman viagra, Wy-3478, Zen, Zonked.

## Toxische dosis en concentraties

### Dosis

10-50 mg/kg	Euforie, verhoogd libido, entactogeen (verhoogde behoefte aan contact), kortdurende amnesie en hypotonie, duizeligheid, slaperigheid, hallucinaties, convulsies.
> 50 mg/kg	Afname cardiale output, bradycardie, respiratoire depressie, insulten en/of coma, hypothermie. Algehele anesthesie (bewusteloosheid) met matige analgesie (verminderde pijn prikkel) is beschreven gedurende 1-2 uur bij 65 mg/kg.

### Concentraties

*Plasma en serum*

< 5 mg/L	Endogene concentratie
25 – 75 mg/L	Euforie, verhoogd libido <i>Concentraties gebruikelijk na recreatief gebruik GHB</i>
50 – 150 mg/L	Slaap, bewustzijnsdaling, spontane bewegingen, af en toe openen ogen
150 – 250 mg/L	Coma, reageert op pijn prikkels
> 250 mg/L	Diep coma niet reagerend op pijn prikkels, ernstige ademhalingsdepressie

## Urine

< 10 mg/L	Endogene concentratie
-----------	-----------------------

## Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

### Absorptie

#### Oraal

Snelle absorptie (GHB en 1,4-BD);  $T_{max}$  na inname na 15-60 minuten. Klinische effecten reeds na 5-15 minuten. GBL wordt sneller geabsorbeerd dan GHB, wat resulteert in hogere bloedspiegels.

### Distributie

#### Verdelingsvolume

0,2 – 0,4 L/kg

#### Eiwitbinding

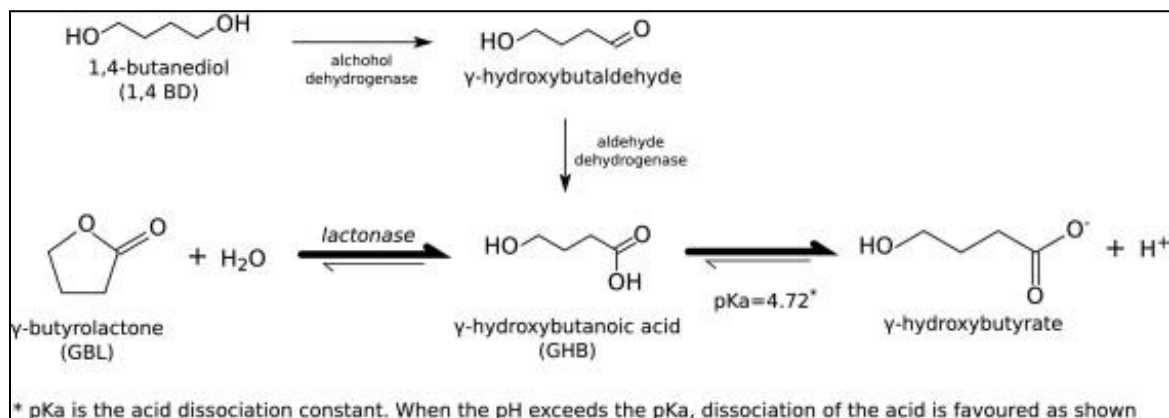
Nihil (< 1%)

#### Passage barrières

- GHB passeert de bloedhersensbarrière, waarbij de concentratie in de cerebrospinale vloeistof ongeveer 10% bedraagt van die in het plasma.
- GHB passeert eveneens de placenta (mogelijk verhoogd risico op een miskraam) en gaat over in de moedermelk.

### Metabolisme

Na absorptie wordt GBL snel gemetaboliseerd tot GHB ( $t_{1/2}$  < 1 min.) door lactonase in plasma en lever. 1,4-BD wordt snel door gemetaboliseerd tot GHB door alcohol dehydrogenase, met significante inter-individuele variatie in de snelheid van deze omzetting. Gelijktijdige inname van ethanol of fomepizol remt dit proces. Alcoholinname vóór 1,4-BD werkt beschermend door enzymcompetitie, terwijl alcohol na 1,4-BD de effecten juist versterkt.



\* pKa is the acid dissociation constant. When the pH exceeds the pKa, dissociation of the acid is favoured as shown

Afbeelding omzetting GBL en 1,4-BD in GHB (Roberts et al. 2011)

### Eliminatie

GHB wordt gemetaboliseerd via citroenzuurcyclus, eliminatie als CO<sub>2</sub> via de uitademingslucht. Minder dan 2% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

#### Halfwaardetijd (plasma)

20-72 minuten

GHB heeft een dosisafhankelijke halfwaardetijd; bij concentraties < 50 mg/L is de eliminatieroute niet verzadigd en is de eliminatie halfwaardetijd < 30 minuten.

## Klinisch beeld

### Tijdsverloop

Kort na inname van GHB kunnen euforie en relaxatie optreden. Bij overdosering kan diep coma optreden, soms al binnen 15 minuten na inname (Glasgow Coma Scale (GCS) 3). Ademhalingsdepressie is mogelijk. Spontaan ontwaken vindt meestal plaats na 1-4 uur, vaak gepaard gaand met spiertrekkingen, kortdurende verwardheid, opvliegendheid, agitatie en soms braken. Volledig herstel treedt doorgaans binnen 7-8 uur op.

### Symptomen

#### *Cardiovasculair*

Bradycardie Asystolie Daling cardiale output Hypotensie Shock	<b>Verder gemeld:</b> rechter bundeltakblok, ST-elevatie, P-top inversie (bij kinderen), U golven (bij volwassenen), eerstegraads AV-block, ventriculaire ectopie, atriumfibrilleren, sinusbradycardie, verlenging QRS-complex, coagulopathie. Bij blootstelling aan GBL: pijn op de borst; palpitaties; aritmieën.
---	---

#### *Endocrien & Metabool*

Hypokaliëmie Metabole acidose	<b>Verder gemeld:</b> respiratoire acidose, hypernatriëmie (bij gebruik van GHB natriumzout), hyperglycemie, hyperprolactinemie, overschot aan groeihormoon.
----------------------------------	--

#### *Gastro-Intestinaal & Urogenitaal*

Misselijkheid Braken Diarree Incontinentie	<b>Verder gemeld:</b> hematurie.
---	----------------------------------

#### *Musculoskeletaal*

Myoclonieën Rigiditeit Hypotonie	<b>Verder gemeld:</b> oncontroleerbare tremoren, dyskinesie, rhabdomyolyse (als gevolg van convulsies en tremoren), motorische onrust, dystonie, hyporeflexie, algehele zwakte.
--	---

#### *Oculair*

Miosis Nystagmus	<b>Verder gemeld:</b> mydriasis en slecht reagerende pupillen. <i>Pupilgrootte kan variëren; miosis treedt op bij coma en verdwijnt meestal bij herstel van het bewustzijn.</i>
---------------------	---

#### *Neurologisch*

Hoofdpijn Duizeligheid Ataxie Amnesie Slaperigheid of sufheid Coma	<b>Verder gemeld:</b> hypomanie, stupor, lethargie, euforie, extrapiramidale symptomen, desoriëntatie, dysartrie, ontremming, emotionele labiliteit, transpireren, hyperthermie.
---	--

## *Psychiatrisch*

Agitatie Agressie Verwardheid Delier	<b>Verder gemeld:</b> hallucinaties (zelden).
---	---

## *Respiratoir*

Cheyne-Stokes ademen Hypoventilatie Apnoe Bradypneu	<b>Verder gemeld:</b> aspiratie pneumonie, longoedeem, cyanose, hypoxemie, tachypneu (bij inname van 1,4-BD), dyspnoe, verminderde laryngale en faryngale reflexen, hoesten.
--	--

De werking van GHB wordt versterkt door combinatie met alcohol en andere centraal dempende stoffen.

## Differentiaaldiagnose

- Intoxicatie met stoffen die eveneens respiratoire en neurologische depressie laten zien, zoals opiaten, benzodiazepinen, alcoholen (ook toxische alcoholen), barbituraten, antidepressiva (m.n. tricyclische antidepressiva), antihistaminica, anti-epileptica, antipsychotica, koolstofmonoxide.
- Hyponatriëmie (o.a. door MDMA)
- Hypoglycemie
- Hypothyroïdie
- Metabole acidose (keto-acidose, alcoholen, lactaat)
- Encefalitis
- Meningitis
- Intracranieële bloeding (subarachnoïdaal, epi-/subduraal, intracerebraal) evt. traumatisch
- Status epilepticus/post-ictaal
- CVA
- Sepsis
- Orgaan falen (bij hoog ureum of ammoniak)

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

### **Indicatie & afname instructies**

Urine of volbloed sample direct na binnenkomst afnemen (wegens korte halfwaardetijd van GHB). Een spiegelbepaling kan relevant zijn als de anamnese negatief is en na 4 uur observatie nog geen klinische verbetering is opgetreden.

Indien de spiegelbepaling niet onmiddellijk plaatsvindt dient het sample gekoeld bij 4°C (voor max. 12 uur) of ingevroren bij -20°C (> 12 uur) bewaard te worden.

### **Samples en analyse**

<i>Sample</i>	<i>Vereist volume</i>	<i>Detectieduur</i>	<i>Analysemethode</i>	<i>Tijdsduur analyse</i>
Volbloed	Min. 1 volle buis	Tot 6-8 uur na inname	Gaschromatografie of enzym-assay	1-2 uur 10-15 minuten
Urine	Min. 10 mL	Tot 8-12 uur na inname	Gaschromatografie of enzym-assay	1-2 uur 10-15 minuten

# TOXICOLOGIE.ORG

---

**NB**, de aanwezigheid van alcohol (ethanol) in lichaamsvloeistoffen kan kruisreactiviteit in de enzym-assay veroorzaken, waardoor de GHB-uitslag onterecht positief kan zijn. Bij (verdenking van) gelijktijdige inname van GHB en alcohol kan een enzym-assay als snelle indicatie worden gebruikt. Bij grensgevallen dient de positieve uitslag voorzichtig worden geïnterpreteerd, en kan een nabepaling van het GHB- en ethanolgehalte met een gaschromatografische analyse nodig zijn. Voor directe betrouwbaarheid, bijvoorbeeld in complexe medische of juridische situaties, heeft een gaschromatografische analyse altijd de voorkeur.

## Overige diagnostiek

*Altijd uitvoeren*

Glucosebepaling
-----------------

*Op indicatie*

pH in urine	GHB wordt gemetaboliseerd tot succinylzuur en uitgescheiden via de urine. Een lage pH is tot 12 uur na inname aantoonbaar.
Bloedgas	Bij verdenking op respiratoire of metabole acidose.
Elektrolyten	Cave: hyponatriëmie bij MDMA-gebruik
Neurologisch onderzoek <i>evt. gevolgd door CT-scan</i>	Bij; <ul style="list-style-type: none"><li>○ GHB-anamnese en coma dat langer dan 4 uur aanhoudt;</li><li>○ onduidelijke anamnese;</li><li>○ verdenking op trauma</li></ul>
ECG	Bij vermoeden van eerstegraads AV-block, atriumfibrilleren, rechterbundeltakblock, P-top inversie of U-golf.

## Therapie

In het algemeen: conservatief beleid en symptomatisch behandelen, herstel binnen 2-6 uur na inname.

### Algemeen

- Gebruik airway adjuncts (nasofaryngeale airway of mayo tube) en leg patiënt in stabiele zijligging vanwege braakrisico.
- Bewaak minimaal ademfrequentie (overweeg etCO<sub>2</sub>-meting) en overweeg ECG vanwege mogelijke eerstegraads AV-block, atriumfibrilleren, rechterbundeltakblock, P-top inversie, U-golf.
- Flumazenil, naloxon, fysostigmine, en neostigmine zijn niet werkzaam als antidotum en kunnen symptomen verergeren. Gebruik van deze middelen wordt dan ook niet aanbevolen.
- Ontslag kan plaatsvinden na herstel. Verlengde observatieperiode is niet geïndiceerd.

### Absorptievermindering

Maagspoelen en actieve kool zijn niet geïndiceerd bij GHB- intoxicatie wegens snelle absorptie.

### Eliminatieversnelling

Hemodialyse, venoveneuze hemodiafiltratie en hemoperfusie over kool zijn niet geïndiceerd bij GHB- intoxicatie wegens korte halfwaardetijd.

### Symptoombestrijding

Hypothermie	Opwarmen
Hypotensie	Vullen met 0.9% NaCl
Ernstige bradycardie	Overweeg atropine bij persisterende gevallen.

# TOXICOLOGIE.ORG

---

Metabole acidose	Behandel ernstige metabole acidose (vooral bij GBL-intoxicatie) met natriumbicarbonaat.
Convulsies	Behandel symptomatisch met benzodiazepinen volgens lokaal protocol of <a href="#">Landelijke Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis</a> .
	Let op: bij een GHB-onttrekkingsinsult kan het beste worden behandeld met (farmaceutische) GHB.

## Auteurs

### Origineel door:

Dr R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog,  
Dr A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist,  
Dr A. Roos, internist-intensivist,  
Dr K. Keizer, neuroloog,  
Allen Catharina Ziekenhuis Eindhoven

### Revisie (maart, 2019) door:

T.A. Smits, ziekenhuisapotheker i.o.,  
Dr E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog,  
F.M.J. Gresnigt, SEH-arts,  
Allen OLVG, Amsterdam

### Revisie (oktober, 2024) door:

F. de Vries, apotheker-onderzoeker,  
Dr E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog,  
Allen OLVG, Amsterdam

## Literatuur

1. Chin, R.L., Sporer, K.A., Cullison, B., et al., *Clinical Course of gamma-Hydroxybutyrate Overdose*. *Ann Emerg Med*, 1998. **31**(6): p. 716-722.
2. Schep, L.J., Knudsen, K., Slaughter, R.J., et al., *The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol*. *Clin Toxicol (Phila)*, 2012. **50**(6): p. 458-70.
3. Roberts, D.M., Smith, M.W., Gopalakrishnan, M., et al., *Extreme gamma-butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis*. *Ann Emerg Med*, 2011. **58**(1): p. 83-5.
4. Hurlbut, K.M., Silverstein, S, Editors Poisindex, *Gamma butyric acid and related compounds.*, in *POISINDEX® System*. MICROMEDEX, Inc.: Greenwood Village, Colorado.
5. Dart, R.D., Hurlbut, K.M., Kuffner, E.K., et al., *Gamma Hydroxybutyrate*, in *The 5 Minute Toxicology Consult*. 2000, Lippincott Williams & Wilkins (LWW): Philadelphia.
6. Caldicott, D.G., Kuhn, M., *Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: teaching new tricks to an old drug?* *Ann Emerg Med*, 2001. **37**(1): p. 99-102.
7. Benzer, T., Cameron, S., and Russi, C.S., *Gamma-Hydroxybutyrate Toxicity*. 2022; Beschikbaar via: <https://emedicine.medscape.com/>
8. Nelson, L.S., Lewin, N.A., Howland, M.A., et al., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. 2011, New-York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
9. Het Acute Boekje. Bewustzijnsdaling. Versie 20-09-2023; Beschikbaar via: <https://www.hetacuteboekje.nl/>. Geraadpleegd (10-2024)
10. Het Acute Boekje. Coma. Versie 02-05-2023; Beschikbaar via: <https://www.hetacuteboekje.nl/>. Geraadpleegd (10-2024)
11. Informatorium Medicamentorum, Hydroxyboterzuur. 2024, KNMP Kennisbank.

# TOXICOLOGIE.ORG

---

12. Heytens, L., Neels, H., Van Regenmortel, N., et al., *Near-fatal persistent anion- and osmolal-gap acidosis due to massive gamma-butyrolactone/ethanol intoxication*. *Ann Clin Biochem*, 2015. **52**(Pt 2): p. 283-7.
13. Smits, T.A., Gresnigt, F.M.J., van Groen, B.D., et al., *Prospective Investigation of the Performance of 2 Gamma-Hydroxybutyric Acid Tests: DrugCheck GHB Single Test and Viva-E GHB Immunoassay*. *Ther Drug Monit*, 2020. **42**(1): p. 139-145.
14. GGZ Standaarden, *Richtlijn Drugs (niet-opioïden): Stoornissen in het gebruik van cannabis, cocaïne, amfetamine, ecstasy, GHB en benzodiazepines*. in *Hoofdstuk 9: GHB, paragraaf 9.3 Detoxificatie/ontgifting van stoornis in het gebruik van GHB*. Beschikbaar via: <https://www.ggzstandaarden.nl/>. (Geraadpleegd 10-2024)
15. B.V., U.P., Samenvatting van de productkenmerken, Xyzal 5 mg, filmomhulde tabletten. 2022.
16. Li, J., Stokes, S.A., Woeckener, A., *A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management*. *Ann Emerg Med*, 1998. **31**(6): p. 729-36.

## Bijlagen

Geen bijlagen

## Revisie

### **Maart 2019**

Algehele update en toevoegen van GBL en 1,4-BD

### **Oktober 2024**

Algehele update en toevoegen advies ten aanzien van cross-reactie bij enzym-assays