

Thiopental

Geldt voor:	Doelgroepen: volwassenen en kinderen. Indicatiegebieden: hersentrauma en epilepsie
Monstermateriaal:	Plasma, in EDTA-buis (4 mL). Serum in een stolbuis
Afnametijdstip:	24 uur na start continu infuus bij verhoogde intracraniale druk.
Bewaarcondities:	Koelkast: 2-8°C. Op kamertemperatuur 3 uur. Plasmamonsters kunnen 48 uur bij 4°C en 37 dagen bij -80°C worden bewaard. [1] Aanzuren van het plasma voorkomt significant verlies van thiopental. [2]
Inzending:	Klinisch Farmaceutisch Laboratorium
Interpretatie	Therapeutische concentratie, hersentrauma (thiopental + pentobarbital): 25-50 mg/L [3, 4] Toxische concentratie: 30-70 mg/L [5]
Evidence level	Evidence level 4

Inleiding

Thiopental is een barbituraat en wordt toegepast als anestheticum, bij verhoogde intracraniale druk na neurotrauma en refractaire status epilepticus. Bij verhoogde intracraniale druk (ICP) is er een beperkte indicatie voor TDM. Thiopental wordt omgezet in o.a. de actieve metaboliet pentobarbital. Na langdurige infusie van hoge dosis thiopental worden concentraties pentobarbital van 8-11% van de moederstof gemeten [3]. Thiopental en pentobarbital hebben ruwweg equipotent effect op het EEG.

Doseringsrichtlijnen

Bij verhoogde intracraniale druk zijn diverse doseerschema's beschreven:

- Oplaaddosis 2 mg/kg bolus in 20 seconden onder EEG registratie hypotensie. Als de eerste oplaaddosis niet effectief is, dan 2e bolus van 3 mg/kg en zo nodig 3e bolus van 5 mg/kg geven. Daarna, indien oplaaddosis effectief, onderhoudsdosering van 3 mg/kg/uur. [6]
- Intermittende injecties 1.5-3.5 mg/kg lich.gewicht [7]
- Oplaaddosis 10 mg/kg, gevolgd door 20 mg/kg in 30 min en daarna 2,5 mg/kg/uur continu infuus. [8]
- Tot 4,5 mg/kg/uur op geleide van effect. [9]

Voor de dosering bij refractaire status epilepticus wordt verwezen naar het Informatorium Medicamentorum en het Kinderformularium. [7, 10]

Referentiewaarden

Streefwaarden zijn vastgesteld voor EEG-burst onderdrukking voor pentobarbital (25-35 en 25-50 mg/L). [11, 12] Dergelijke serumconcentraties zijn niet vastgesteld voor thiopental, hoewel een bereik van 25-50 mg/L is gesuggereerd. [3, 4] Bij een pentobarbital-concentratie tussen 25-35 mg/L .[12] normaliseerde de ICP in 13 van 19 patiënten (68%).[12]

Spiegelafname

De eerste bepaling van de serumconcentratie is pas zinvol na 24 uur behandeling met hoge dosis thiopental (>4,5 mg/kg/uur) [9].

Interpretatie resultaten

Er lijkt een slechte correlatie te zijn tussen thiopental concentratie en farmacologische respons in termen van neurologische respons, intracriële druk, EEG en toxiciteit. Er is geen vastgesteld therapeutisch bereik voor thiopental continue infusie vanwege een breed scala aan plasma concentraties die overeenkomen met de werkzaamheid (25-50 mg/L) [3, 4] en toxiciteit (30-70 mg/L)[5] en de resulterende overlap tussen de twee [9].

Toch zijn er drie scenario's waarbij TDM nuttig kan zijn:

- TDM wordt uitgevoerd om bij de patiënt waarbij de ICP is genormaliseerd onder thiopental de dosis te voorspellen die nodig is om de gemeten concentratie te handhaven.
- Na staken van het thiopental infuus kan de thiopental concentratie worden gemeten om onderscheid te kunnen maken tussen barbituraat geïnduceerd coma of hersendood. Hierbij wordt aangehouden dat de hersenstamfunctie bij concentraties thiopental + pentobarbital > 5 mg/L niet goed te beoordelen is. [13]
- Ter beoordeling van ineffectiviteit van de therapie. Indien er geen of onvoldoende effect is bij zeer hoge concentratie heeft het weinig zin de dosering verder te verhogen.

Toxiciteit

[zie toxicologie.org](http://zie.toxicologie.org)

Achtergrondinformatie [7]

De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 80%. Het verdelingsvolume bedraagt 2.2-3.2 l/kg lich.gewicht. De concentratie in vetweefsel is 6-12 x zo hoog als de plasmaconcentratie [7]. Thiopental wordt voornamelijk in de lever en in mindere mate in de hersenen en de nieren gemetaboliseerd. Het wordt omgezet in de actieve metaboliet pentobarbital en in farmacologisch niet werkzame metabolieten. De metabolieten worden voornamelijk met de urine uitgescheiden.

Hoewel is aangetoond dat barbituraten cytochroom CYP3A3 en CYP3A4 bij de mens kunnen induceren, zijn de isoenzymen die het metabolisme van thiopental mediëren nog niet geïdentificeerd [3].

Het metabolisme van thiopental kent een grote intra- en interpatiënt variabiliteit door leeftijd, obesitas, renale en hepatische dysfunctie, Michaelis-Menten kinetiek en enzym autoinductie [9].

Bij lage doses zoals gebruikt in anesthesie-inductie, vertoont thiopental lineaire kinetiek met een halfwaardetijd van 5,5-14,4 uur [4, 14]. Als de dosis en de duur van de infusie toenemen (bijv. tijdens behandeling van hersentrauma en refractaire status epilepticus), wordt de farmacokinetiek niet-lineair als gevolg van verzadiging van de leverenzymen. Dit treedt op bij dosering > 4,5 mg/kg/uur of langdurige therapie (> 24 uur).

De geschatte gemiddelde klaring voor hoog gedoseerd thiopental bij hersenletsel is 0,121 L/kg/uur [15]. De theoretische Michaelis-Menten constante (K_m) is 9,78-36,3 mg/L, en de maximale snelheid van geneesmiddeleneliminatie (V_{max}) is 158,2-459,7 mg/uur [3, 16, 17].

De concentratie in liquor is 10-20% van de gemeten serumconcentratie [4].

Kinderen

Over de farmacokinetiek van thiopental bij kinderen is minder bekend. Wanneer er wordt gekeken naar de verschillen ten opzichte van volwassenen, is het belangrijk om onderscheid te maken tussen lage doseringen, zoals gebruikt tijdens anesthesie, en hogere doseringen, zoals toegepast om de intracraniale druk te verlagen en bij epilepsie.

Bij continue infusie van hoge thiopental doseringen, zoals toegepast om de intracraniale druk te verlagen en bij epilepsie, lijken de verschillen tussen volwassenen en kinderen beperkt. Russo *et al.* bestudeerden de farmacokinetiek van een hoge, continue thiopental dosis bij 10 pediatrische patiënten (leeftijd: 3 tot 14 jaar) en 10 volwassen patiënten met intracraniale hypertensie als gevolg van hoofdletsel [18]. De thiopental klaring bij kinderen bleek niet wezenlijk te verschillen ten opzichte van volwassenen (Cl_{ss} $2,42 \pm 1,13$ vs. $2,19 \pm 0,987$ ml/min/kg). Dus bij hoge doseringen continu thiopental, lijkt de dosering in mg/kg/uur die nodig is om een bepaalde steady state plasmaconcentratie te handhaven hetzelfde bij kinderen als bij volwassenen.[18]

Ouderen

Voor hoge dosis thiopental neemt de klaring toe tussen de leeftijd van 16 en 46 jaar. Daarna neemt de klaring langzaam af met de leeftijd. Deze afname van de klaring bij patiënten ouder dan 46 jaar kan worden veroorzaakt door verminderde cardiac output en renale en hepatische insufficiëntie [15].

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie gaat gepaard met een verdubbeling van de vrije fractie van thiopental [3].

Lever insufficiëntie

Thiopental is een sterk lipofiel geneesmiddel en kan daarom niet gemakkelijk worden uitgescheiden zonder metabolisme in de lever.[19] Het wordt bijna volledig hepatisch geëlimineerd en heeft een lage lever extractieratio [3]. Daarom is de hepatische klaring afhankelijk van de intrinsieke klaring en fractie van ongebonden geneesmiddel en minder afhankelijk van de hepatische bloedstroom. Een studie uitgevoerd door Ghoneim en Pandya [20] toonde aan dat 10 patiënten met leverziekte (op basis van leverbiopsie) een hoger percentage ongebonden thiopental in plasma hadden dan patiënten zonder leverfunctiestoornis die een operatie ondergingen [$53,0\% \pm 2,1\%$ (hepatisch ziekte) versus $28,0\% \pm 0,9\%$ (controle)]. Studieresultaten over de invloed van lever insufficiëntie op de thiopental klaring zijn tegenstrijdig.

Obesitas

Thiopental is een zeer lipofiel geneesmiddel met een olie / water verdelingscoëfficiënt variërend van 58/1 tot 63/1 [21]. Farmacokinetiek studies hebben aangetoond dat enkelvoudige intraveneuze doses van thiopental snel worden herverdeeld van de hersenen naar spierweefsel en uiteindelijk vetweefsel [22]. Een onderzoek uitgevoerd door Jung et al vergeleek 8 controle patiënten met 7 obese patiënten die een buikoperatie ondergingen. Ze vonden geen verschil in totale klaring [genormaliseerd voor totaal lichaamsgewicht (TBW)]; het distributievolume was echter groter bij obesitas versus niet-obese patiënten ($7,94 \pm 4,5$ L/kg TBW versus $1,9 \pm 0,6$ L/kg TBW). Als consequentie is de eliminatiehalfwaardetijd significant langer bij obese versus niet-obese patiënten (27,8 versus 6,33 uur).[23] De ongebonden fractie van thiopental in serum variërend van 17,8% tot 27,6% was niet gecorreleerd aan de mate van obesitas. Op basis van deze resultaten, adviseren de auteurs dat, wanneer gedoseerd wordt per kilogram TBW, dezelfde continue dosis thiopental zou kunnen worden toegediend aan obese patiënten en niet-obese patiënten [23].

Populatiemodellen

1-compartment

	Cl L.uur ⁻¹ .kg ⁻¹	Vd (l/kg)	Km (mg/L)	Vm (mg.L ⁻¹ .uur ⁻¹)	Concentratie Lineair/niet-lineair (mg/L)	literatuur
Niet-lineair		4,35±1,83	26,7±22,9	1,76±1,15	30-70	[17]
Niet-lineair		3,23 ± 2,18	15,3±10,8	1,41±0,99	27,2±15,7	[24]
Lineair	0,135±0,056	3,12 ± 1,76			19,0±10,6	[24]

3-compartmenten

	Cl (L.h ⁻¹)	Vd (L/kg Lbmc)	Q2 (L.h ⁻¹)	V2 (L)	Q3 (L.h ⁻¹)	V3 (L)	literatuur
algemeen	7,02±3,96	0,037± 0,015	55,2±37,8	11,5±7,2	11,6±8,8	44,8±18,9	[8]

Literatuur

1. Moosavi, S.M., et al., *High-throughput assay for quantification of the plasma concentrations of thiopental using automated solid phase extraction (SPE) directly coupled to LC-MS/MS instrumentation*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016. **1038**: p. 80-87.
2. Sanganalmath, P.U., P.M. Nagaraju, and B.M. Mohan, *HPTLC method for the assay of thiopental in post-mortem blood in a fatal case of suicide*. J Pharm Biomed Anal, 2013. **80**: p. 89-93.
3. Russo, H. and F. Bressolle, *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental*. Clin Pharmacokinet, 1998. **35**(2): p. 95-134.
4. Stover, J.F., et al., *Thiopental in CSF and serum correlates with prolonged loss of cortical activity*. Eur Neurol, 1998. **39**(4): p. 223-8.
5. Helliwell, M. and R.J. Flanagan, *Thiopentone infusions*. Anaesthesia, 1980. **35**(1): p. 78-9.

6. Perez-Barcena, J., et al., *Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial*. Crit Care, 2008. **12**(4): p. R112.
7. *Informatorium Medicamentorum*. 20-8-2019]; Available from: <https://kennisbank.knmp.nl/>.
8. Touw, D.J., A.A.T.M.M. Vinks, and J.T.J. Tans, *The use of thiopental in increased intracranial pressure. Clinical study and evaluation of dosing regimens by computer simulation*. Pharmaceutisch Weekblad, 1991. **126**(38): p. 959-966.
9. Huynh, F., V.H. Mabasa, and M.H. Ensom, *A critical review: does thiopental continuous infusion warrant therapeutic drug monitoring in the critical care population?* Ther Drug Monit, 2009. **31**(2): p. 153-69.
10. Touw, D.J., C. Neef, and A.A. Vinks, *Betere behandeling voor minder geld (2)*. Pharm Weekblad, 2003. **138**(35): p. 1212-1216.
11. Bruce, D.A., T.A. Gennarelli, and T.W. Langfitt, *Resuscitation from coma due to head injury*. Crit Care Med, 1978. **6**(4): p. 254-69.
12. Marshall, L.F., R.W. Smith, and H.M. Shapiro, *The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury*. J Neurosurg, 1979. **50**(1): p. 26-30.
13. Pratt, O.W., B. Bowles, and R.T. Protheroe, *Brain stem death testing after thiopental use: A survey of UK neuro critical care practice*. Anaesthesia, 2006. **61**(11): p. 1075-8.
14. Le Corre, P., et al., *Non linear disposition of thiopentone following long-term infusion*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1993. **18**(3): p. 255-9.
15. Russo, H., et al., *Population pharmacokinetics of high-dose thiopental in patients with cerebral injuries*. Clin Pharmacol Ther, 1997. **62**(1): p. 15-20.
16. Stanski, D.R., et al., *Pharmacokinetics of high-dose thiopental used in cerebral resuscitation*. Anesthesiology, 1980. **53**(2): p. 169-71.
17. Turcant, A., et al., *Thiopental pharmacokinetics under conditions of long-term infusion*. Anesthesiology, 1985. **63**(1): p. 50-4.
18. Russo, H., F. Bressolle, and M.P. Duboin, *Pharmacokinetics of high-dose thiopental in pediatric patients with increased intracranial pressure*. Ther Drug Monit, 1997. **19**(1): p. 63-70.
19. Pandele, G., et al., *Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis*. Anesthesiology, 1983. **59**(2): p. 123-6.
20. Ghoneim, M.M. and H. Pandya, *Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function*. Anesthesiology, 1975. **42**(5): p. 545-9.
21. Casati, A. and M. Putzu, *Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations*. J Clin Anesth, 2005. **17**(2): p. 134-45.
22. Airey, I.L., P.A. Smith, and J.C. Stoddart, *Plasma and cerebrospinal fluid barbiturate levels during prolonged continuous thiopentone infusion*. Anaesthesia, 1982. **37**(3): p. 328-31.
23. Jung, D., et al., *Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery*. Anesthesiology, 1982. **56**(4): p. 269-74.
24. Russo, H., S. Urien, and M. Duboin, *Pharmacokinetics of high dosage thiopental sodium in patients with cerebral injuries: influential factors on kinetic model and on parameter variability*. Clin Drug Investig., 1997. **13**: p. 255-269.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt:

A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC

E.J.B. Derissen, AIOS ziekenhuisfarmacie - klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC