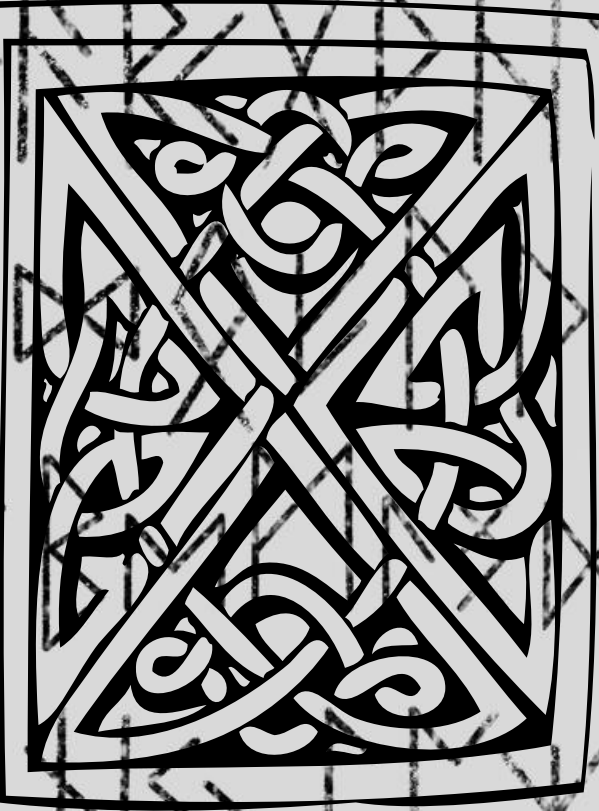




Un vieux barbiturique, de nouvelles perspectives: Le rôle émergent du phénobarbital dans le sevrage alcoolique

Dr Christina Duong Omnipraticienne

Santé-Québec Centre-Sud de l'Île de Montréal: GMF CLSC du Plateau-Mont-Royal | Équipe
itinérance 1^{re} ligne

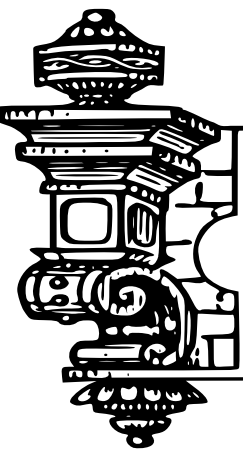
Santé-Québec CHUM: Service de médecine des toxicomanies

Sophie Prophète B pharm, MSc

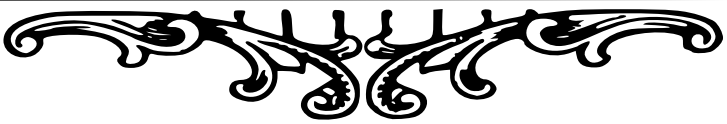
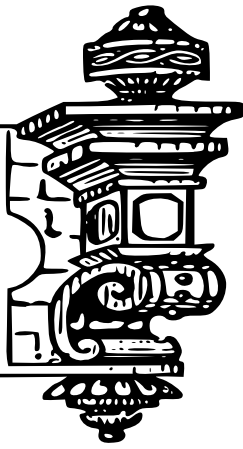
Santé-Québec Centre-Sud de l'Île de Montréal

Secteurs Soins intensifs et Toxicomanie - médecine Urbaine





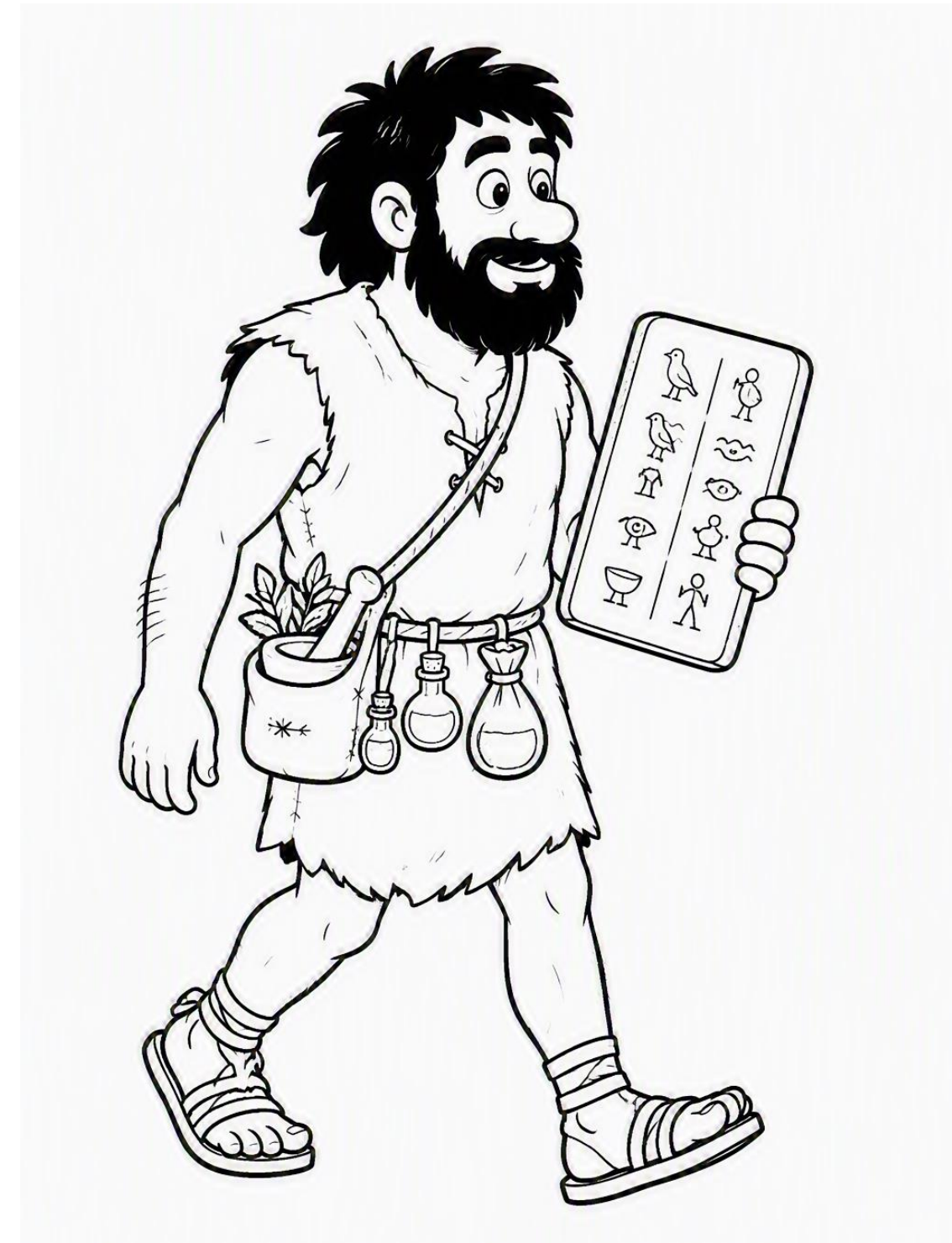
Objectifs de la présentation

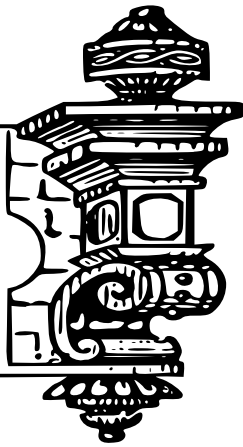
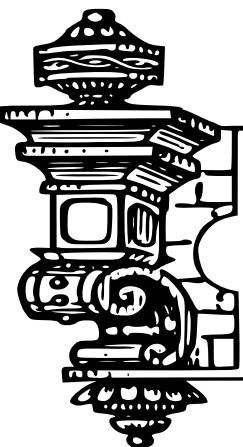


- **Reconnaître un sevrage alcoolique réfractaire**
- **Comprendre la pharmacologie des benzodiazépines en comparaison à la pharmacologie du phénobarbital**
- **Revoir les publications et le contexte d'utilisation du phénobarbital dans celles-ci**
- **Prendre connaissance des protocoles de phénobarbital utilisés**

Objectifs de la présentation

- **Retenir le *take home message* du médecin pour utiliser cette avenue stratégiquement**
- **Retenir le *take home message* de la pharmacienne pour la validation des ordonnances de phénobarbital**





Conflits d'intérêts



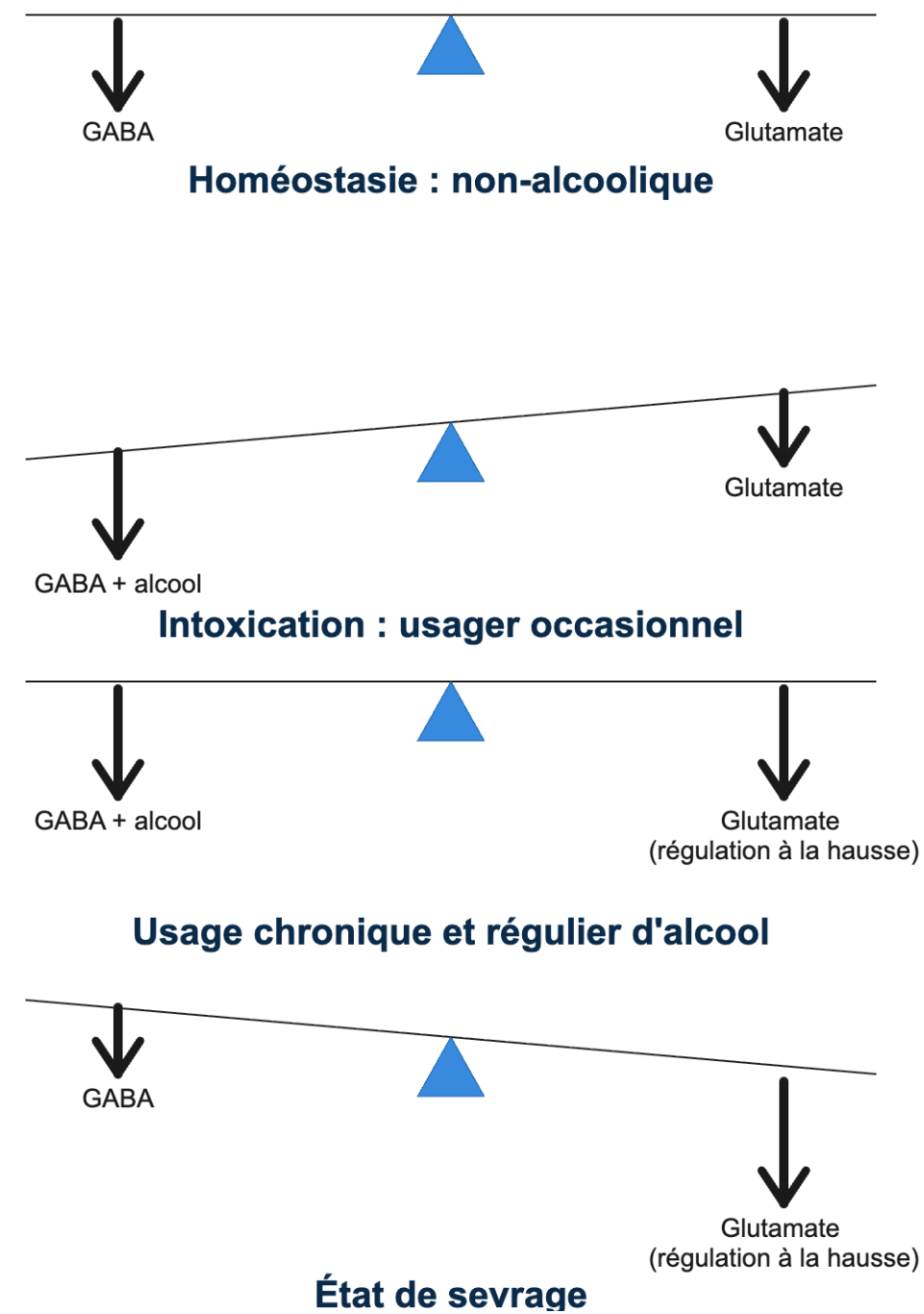
Dr Christina Duong Omnipraticienne

AUCUN CONFLIT

Sophie Prophète B pharm, MSc

AUCUN CONFLIT

Le cerveau et l'alcool



Traitement actuel

Protocole CIWA avec benzodiazépine

- **Benzodiazépines = Étalon d'or pour traitement du sevrage d'alcool**
- **CIWA Outil validé pour évaluation du sevrage**

- **↑ Qualité des soins**
- **↑ Sécurité du patient**
- **↑ Efficacité des traitements**
- **Validé pour population médicale et chirurgicale de centres hospitaliers urbains**

ORIGINAL ARTICLE



Assessment of a Hospital-Wide CIWA-Ar
Protocol for Management of Alcohol
Withdrawal Syndrome

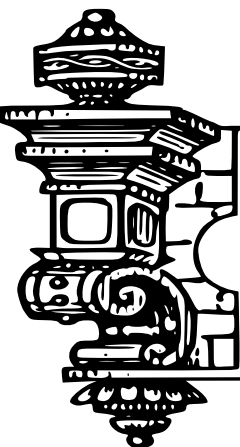
Arineh Melkonian, MD; Reenal Patel, MD; Albert Magh, MD; Sampson Fern, MD;
and Calvin Hwang, MD, MPH

- Benzodiazépines selon symptômes > Benzodiazépines réguliers

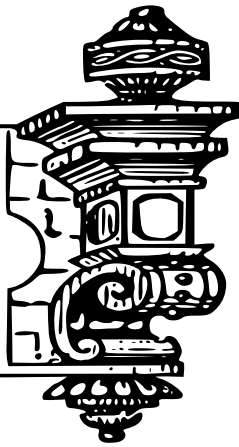
Traitement actuel

APPROCHE PAR SYMPTÔMES

- **DOSE**
- **DURÉE de traitement**



CIWA - Inconvénients



- **Ne nécessite coopération de l'usager et doit être répété aux 1 à 4 h pour les 24 premières heures**
- **Ne tient pas compte des signes vitaux**
- **Symptômes sont confondants en regard de certaines conditions médicales**
 - Hallucinations (autres conditions psychotiques)
 - Troubles anxieux
 - Insomnie
- **Patients avec trouble de l'usage aux benzodiazépines peuvent exagérer leurs symptômes**
- **CIWA-Ar n'est pas validé pour sevrages sévères (dont ceux qui nécessitent admission aux USI) ni pour les sevrages mixtes**

Intensité du sevrage

Léger CIWA -Ar < 10

Modéré CIWA -Ar 10 à 18

Sévère CIWA -Ar 19

Complexe
>19



Intensité du sevrage



Description de l'ASAM

Sevrage LÉGER

**Symptômes Légers à
modérés**

Anxiété

Sudation

Insomnie

Aucun tremblement

Description de l'ASAM

Sevrage MODÉRÉ

Anxiété modérée

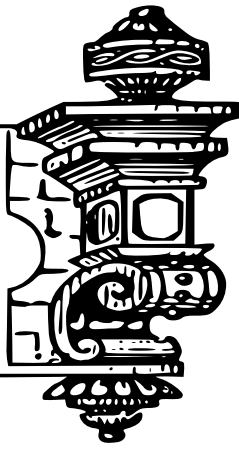
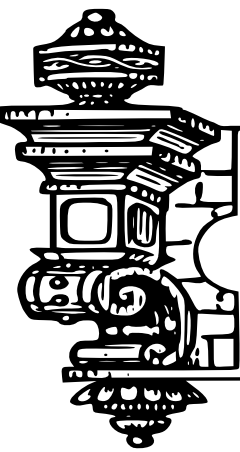
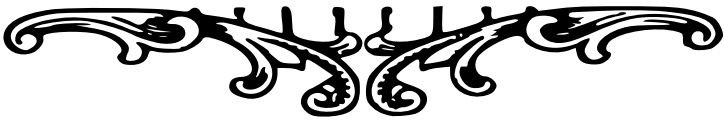
Sudation

Insomnie

Tremblements légers



Intensité du sevrage



Description de l'ASAM **sevrage SÉVÈRE**

Anxiété sévère
Tremblements
modérés à sévères
Pas de confusion,
d'hallucinations
Pas de convulsions

Description de **l'ASAM**

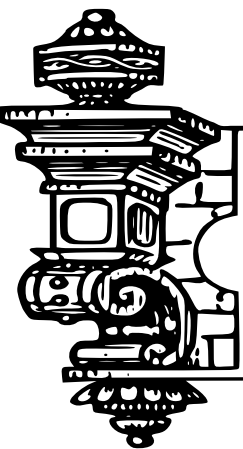
Sevrage COMPLEXE
Convulsions
Signes et symptômes
de Delirium
Nouvelles
hallucinations

Intensité du sevrage

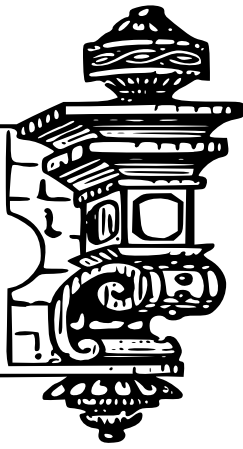
Recommandations **de l'ASAM**

**En présence d'un
Sevrage MODÉRÉ ou
si CIWA >10**

**Patient peut être à
risque de sevrage sévère
ou complexe**



Sevrages sévère ou complexes



FACTEURS DE RISQUE – selon ASAM

- Historique de délirium ou de convulsions de sevrage
- Nombreux épisodes de sevrage antérieurs
- Comorbidités médicales ou chirurgicales (tel que trauma crânien)
- Âge supérieur à 65 ans
- Longue durée de consommation élevée d'alcool
- Convulsion pour l'épisode actuel de sevrage
- Autre dépendance physiologique à des agonistes gabaergiques
- Utilisation concomitante d'autres substances addictives
- Taux d'alcoolémie détectable en présence de symptômes de sevrage
- Signes et symptômes de conditions psychiatriques

Autres échelles pronostiques

- Prediction of AlcoholWithdrawal Severity Scale (PAWSS)
- Luebeck Alcohol-Withdrawal Risk Scale (LARS)

Table 2. List of questions in LARS-10 and point values.

Question (points if “Yes”)
Previous withdrawal delirium episodes ≥ 3 (3)
Previous withdrawal seizures episodes ≥ 3 (3)
Frequent sleep disturbances during the last week (1)
Nightmares during the last week (1)
BAC ≥ 100 mg/dL (1)
Tremor with BAC ≥ 100 mg/dL (1)
Sweating with BAC ≥ 100 mg/dL (1)
Pulse rate ≥ 100/min with BAC ≥ 100 mg/dL (1)
Polyneuropathy (1)
Ataxia (1)

J.R. Maldonado et al. / Alcohol 48 (2014) 375–390

Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS)

Maldonado et al., 2014

Part A: Threshold Criteria: (1 point either)

1. Have you consumed any amount of alcohol (i.e., been drinking) within the last 30 days?

OR did the patient have a “+” BAL upon admission?

IF the answer to either is YES, proceed with test:

Part B: Based on patient interview: (1 point each)

2. Have you ever experienced previous episodes of alcohol withdrawal?

3. Have you ever experienced alcohol withdrawal seizures?

4. Have you ever experienced delirium tremens or DT’s?

5. Have you ever undergone of alcohol rehabilitation treatment? (i.e., in-patient or out-patient treatment programs or AA attendance)

6. Have you ever experienced blackouts?

7. Have you combined alcohol with other “downers” like benzodiazepines or barbiturates during the last 90 days?

8. Have you combined alcohol with any other substance of abuse during the last 90 days?

Part C: Based on clinical evidence: (1 point each)

9. Was the patient’s blood alcohol level (BAL) on presentation > 200?

10. Is there evidence of increased autonomic activity? (e.g., HR > 120 bpm, tremor, sweating, agitation, nausea)

Total Score:

Notes: Maximum score = 10. This instrument is intended as a SCREENING TOOL. The greater the number of positive findings, the higher the risk for the development of alcohol withdrawal syndromes. A score of ≥ 4 suggests HIGH RISK for moderate to severe AWS; prophylaxis and/or treatment may be indicated.

Autres échelles pronostiques

**Luebeck alcohol withdrawal
risk scale- LARS-10**

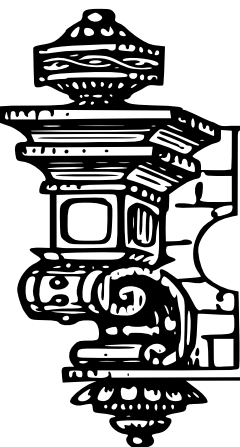
PAWSS > ou = 4
Augmente risque de
sevrage modéré à sévère

SCORE > 9
Augmente le risque de sevrage sévère

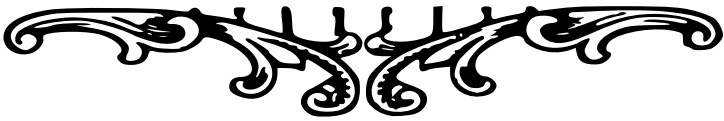
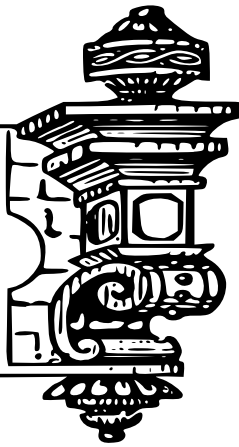
PAWSS

Outil développé pour prédire le risque de sevrage compliqué

- **Critères d'exclusions:** transfert d'un centre hospitalisé, congés d'hospit imminent, CIWA > 20 à l'arrivée , trouble convulsif non contrôlée , incapacité à répondre au questionnaire, coma
- **Bonne valeur prédictive pour identifier les sevrages compliqués (sensibilité 93% et spécificité 99%)**
- **Caractéristiques souvent associées à un pointage supérieur à 4**
 - **DT Antérieurs**
 - **Convulsions**
 - **Programmes de réadaptation**
 - **Intox ROH dans les derniers 30 jours**
 - **Blackout**
 - **Diminution de la spécificité pour les points en lien avec autres substances ou benzodiazépines combinés**



Risque de sevrage sévère



► [JAMA](#). Author manuscript; available in PMC: 2019 Dec 11.

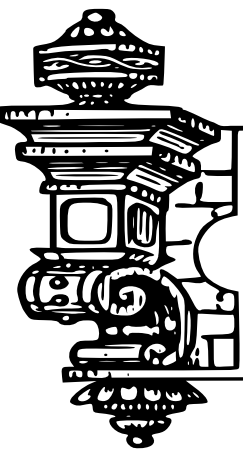
Published in final edited form as: JAMA. 2018 Aug 28;320(8):825–833. doi: [10.1001/jama.2018.10574](https://doi.org/10.1001/jama.2018.10574) 

Will this adult patient develop severe alcohol withdrawal? The Rational Clinical Examination Systematic Review

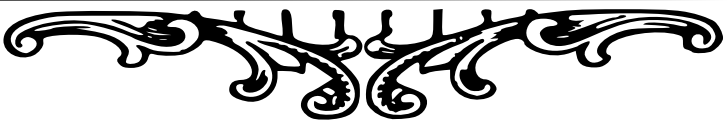
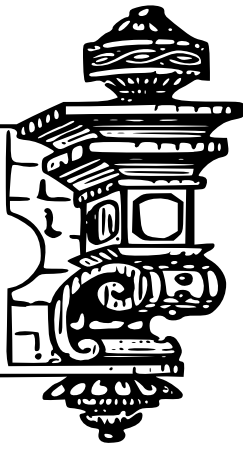
[Evan Wood](#)^{1,2}, [Loai Albarqouni](#)³, [Stacey Tkachuk](#)², [Carolyn J Green](#)², [Keith Ahamad](#)^{1,2}, [Seonaid Nolan](#)^{1,2}, [Mark Mclean](#)^{1,2}, [Jan Klimas](#)^{1,2}

► [Author information](#) ► [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC6905615 NIHMSID: NIHMS1042245 PMID: [30167704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167704/)



Risque de sevrage sévère



Rapport de vraisemblance élevé

- **Histoire antérieure de DT (RV 2.9)**
- **PAWSS > 4 (RV 174)**
- **TAS > 140 mm de HG (RV 1.7)**
- **Éthanolémie > 43,4 mmol/L (RV 3.5)**
- **LARS_10 -> bonne performance**
- **Tachycardie -> faible capacité prédictive individuelle**

Sevrages réfractaires

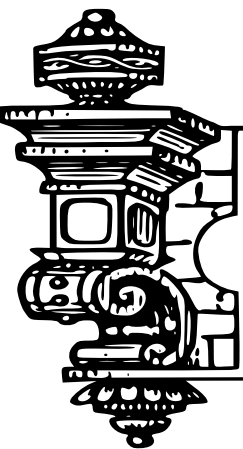
**Peu de réponse à
40 à 50 mg de
Diazépam dans la
1^{ière} heure**

➤ **200 mg dans
les 3 à 4
premières
heures**

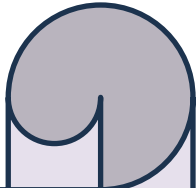
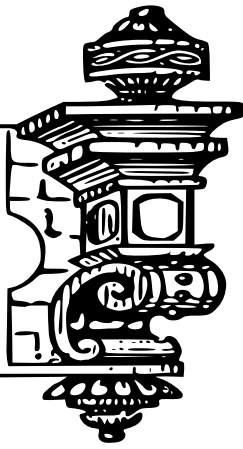
➤ **400 mg dans
les 8
premières
heures**

Délirium

**CIWA
persistant
>25**



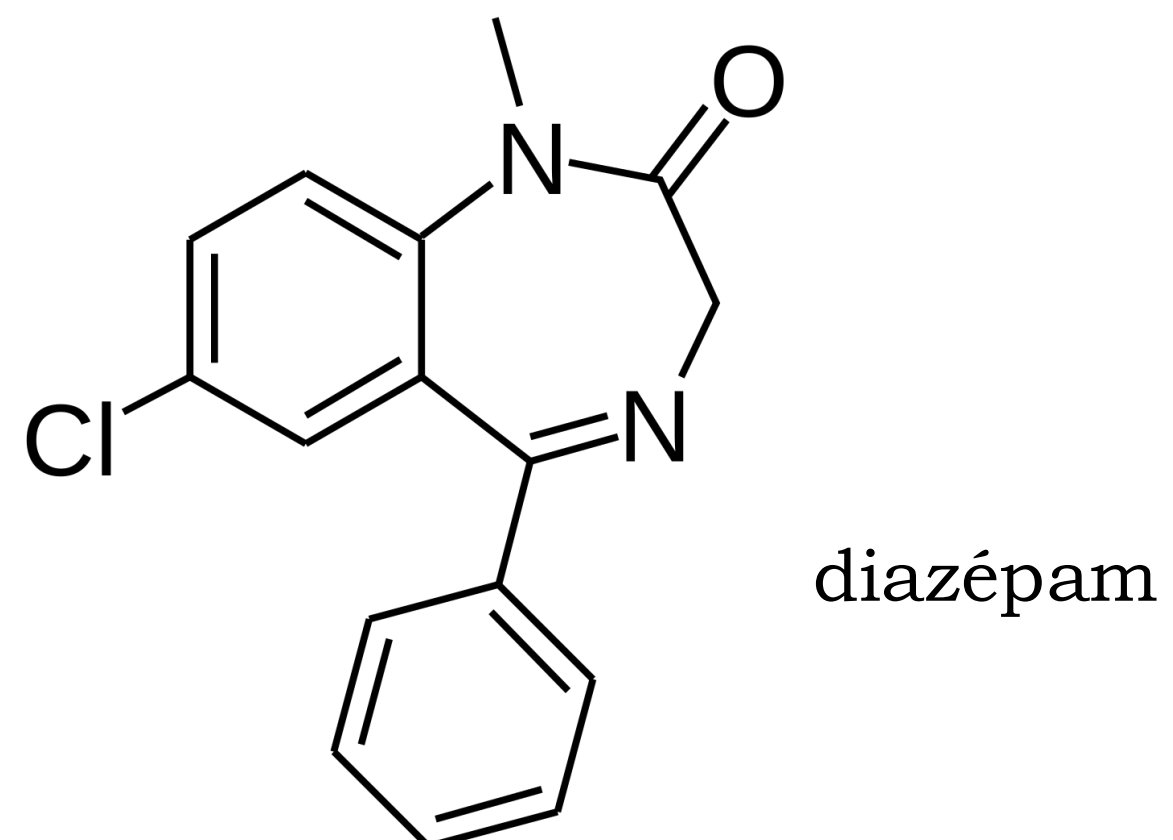
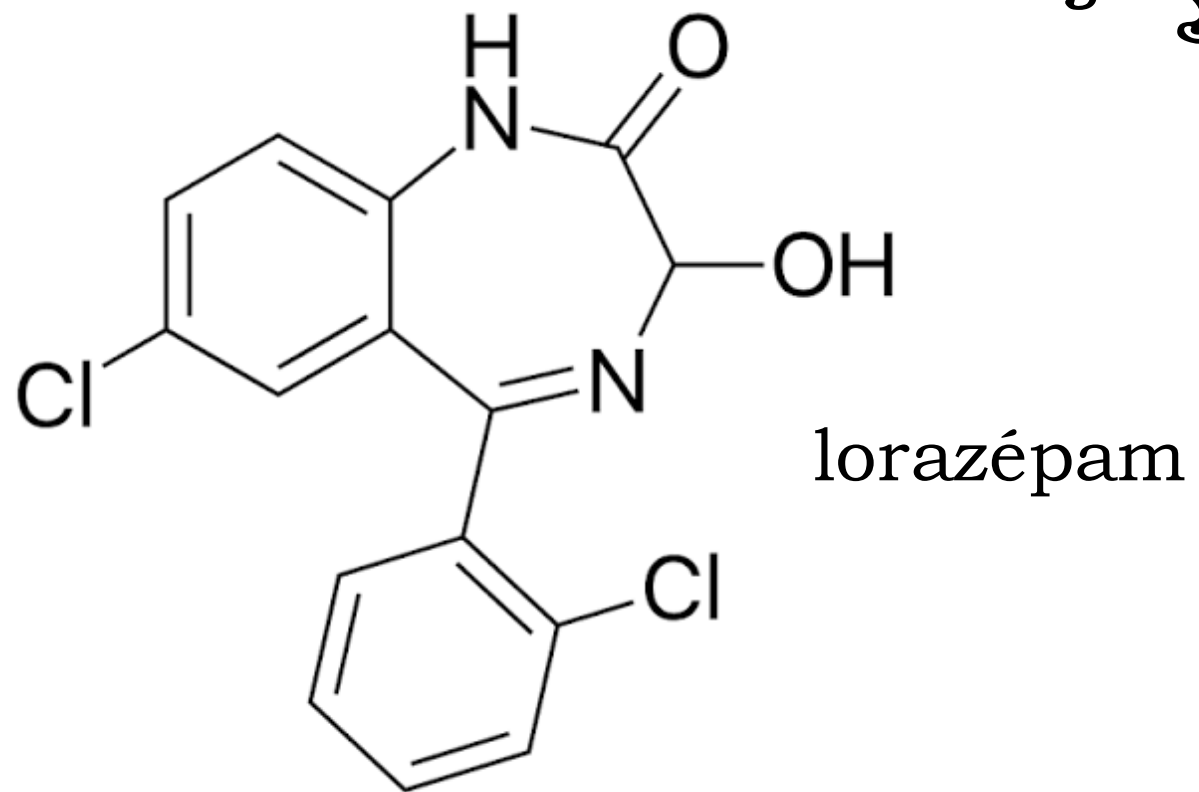
Sevrages réfractaires



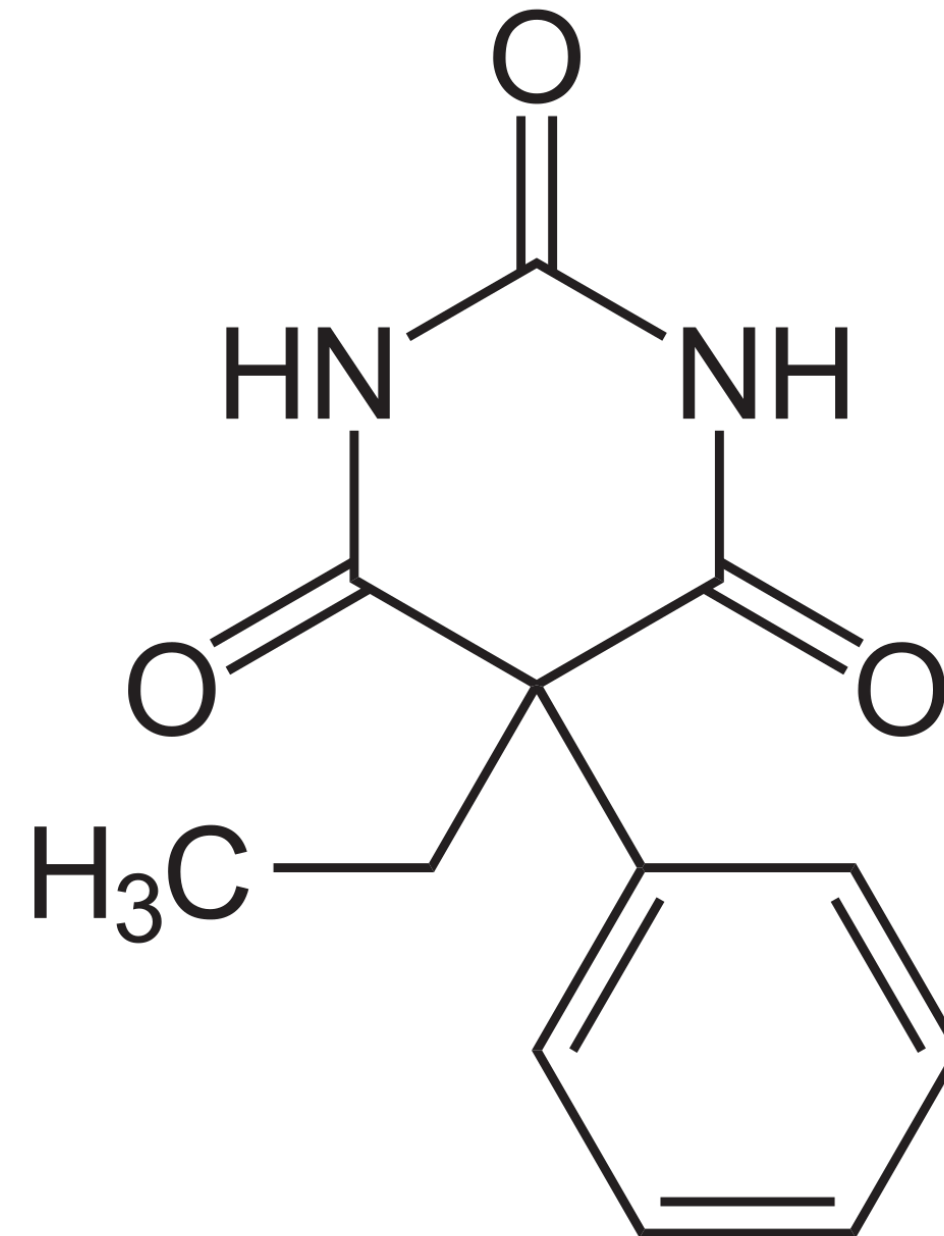
**AUCUNE DÉFINITION
STANDARD**



Le moment pharmacologique

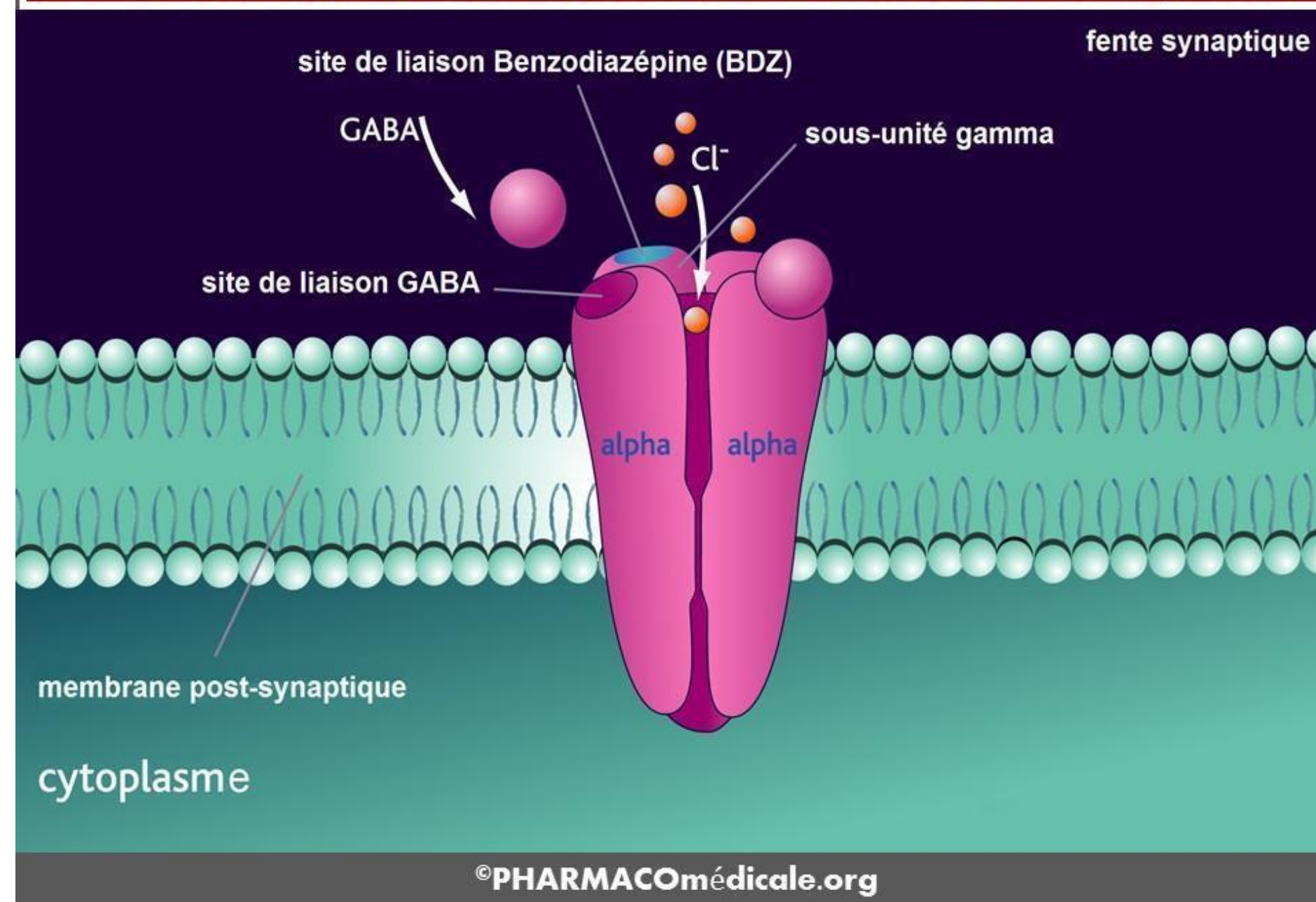


phénobarbital



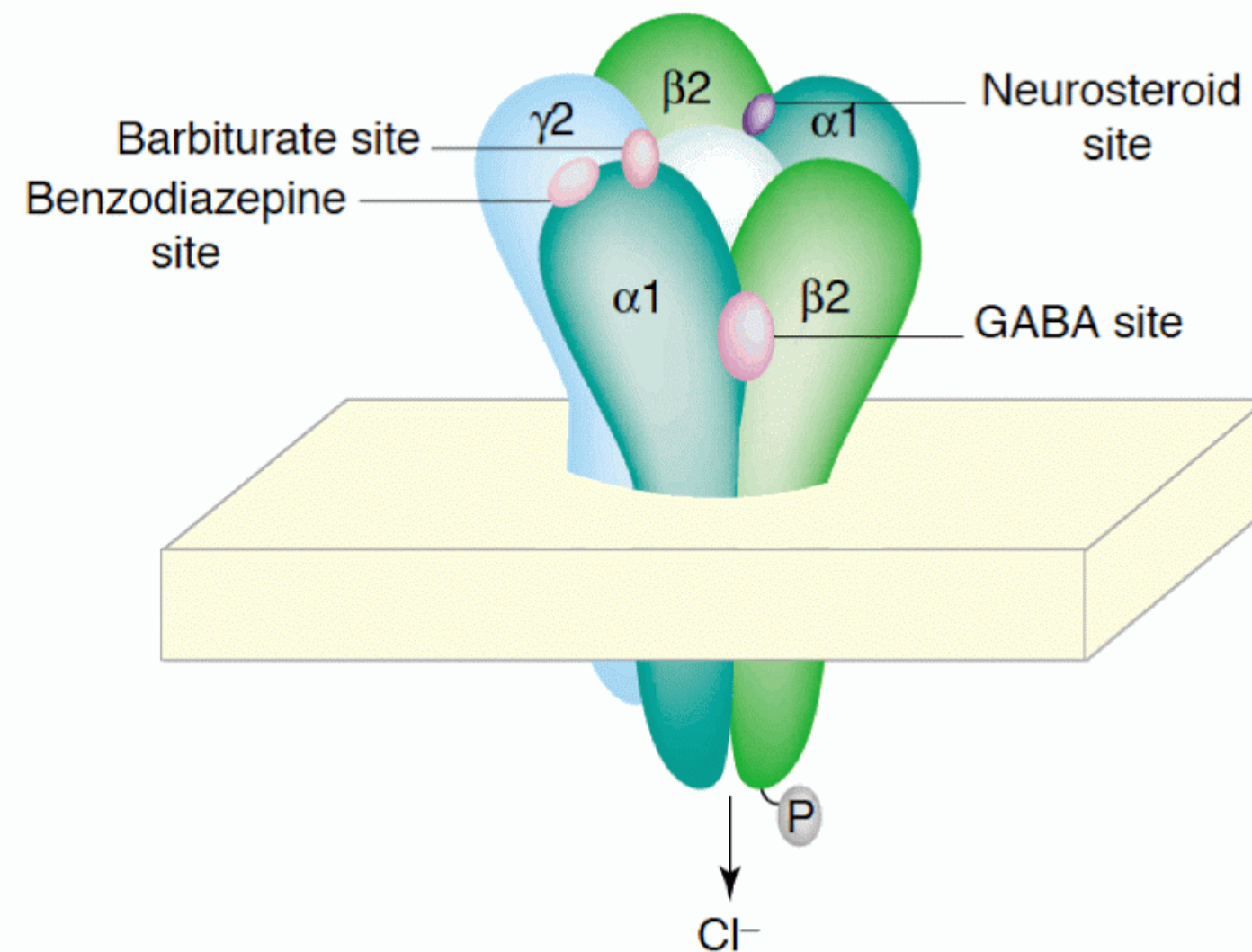
Benzodiazépines

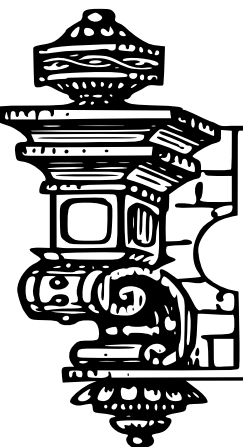
Mécanisme d'action des benzodiazépines



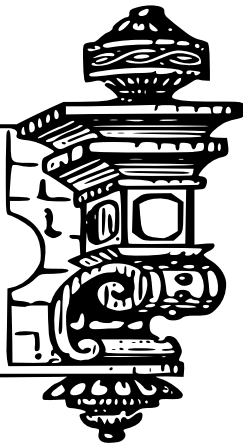
Sites d'action

GABA inhibitory chloride channel





Le moment pharmacologique



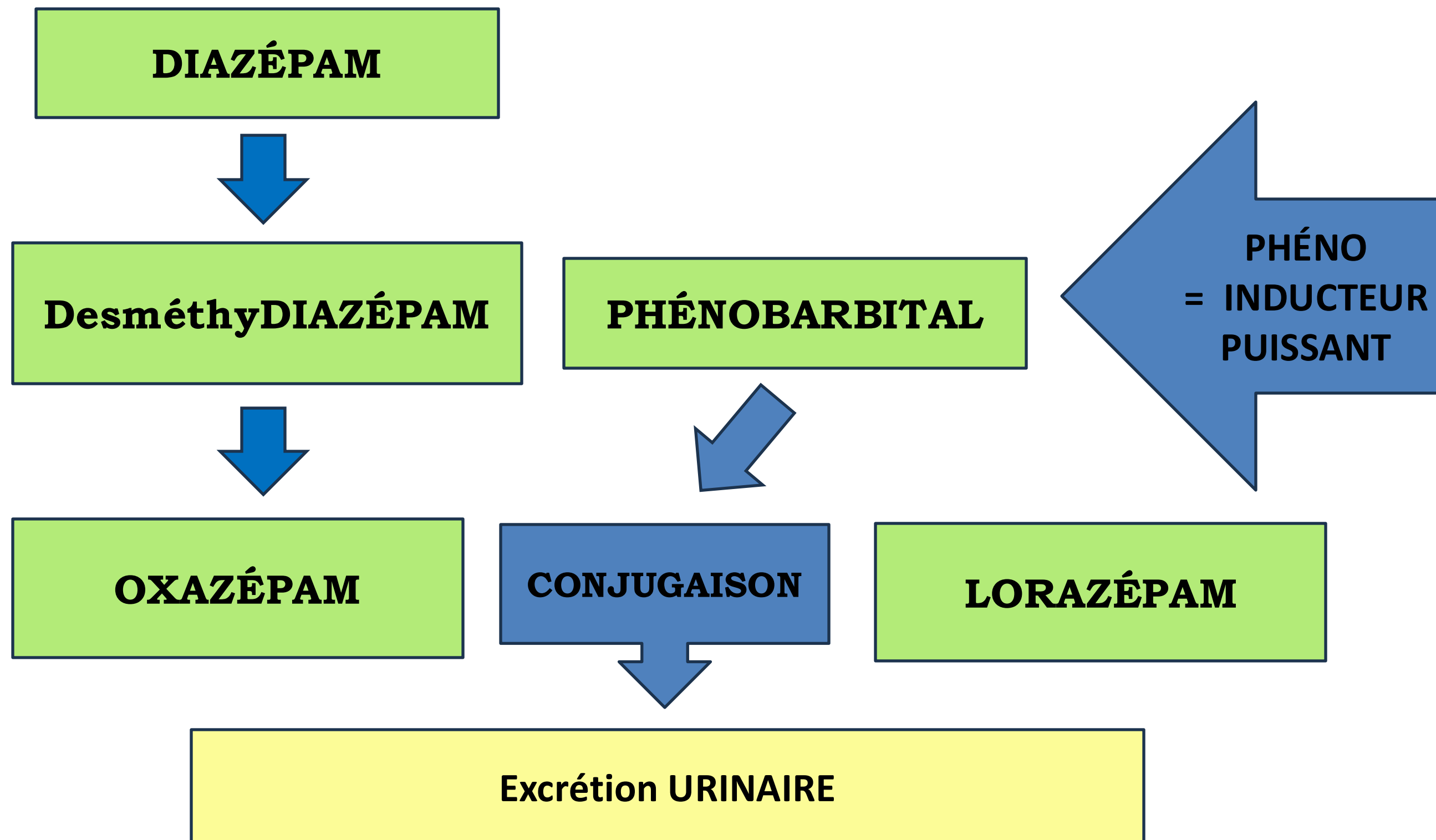
BENZODIAZÉPINES

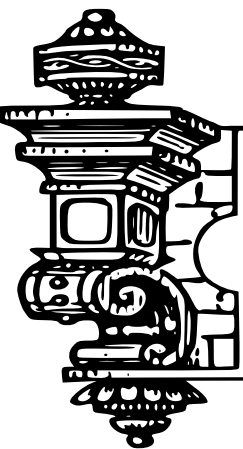
- N'active pas directement le GABA mais par un effet allostérique sur celui-ci augmente la fréquence de l'ouverture du canal chlorure (se lie aux sous-unités Alpha et Gamma du récepteur)
- Nécessite la présence pré-synaptique de GABA endogène
- Améliore l'effet GABAergique sur le SNC

BARBITURIQUES

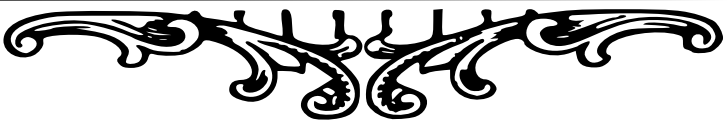
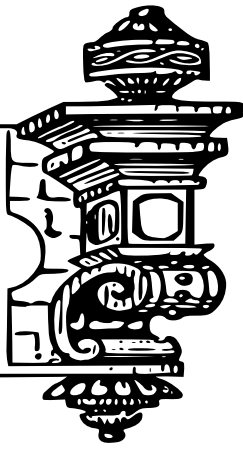
- À haute concentration, active directement récepteur GABA-A en prolongeant l'ouverture du canal chlorure (GABA-mimétique)
- Hyperpolarisation de la membrane cellulaire (augmentation d'ions -)
- Augmente le seuil pour déclencher potentiel d'action
- Diminue réponse des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) via antagonisme du récepteur AMPA
- Diminution transmission post-synaptique induit une dépression SNC

Métabolisme





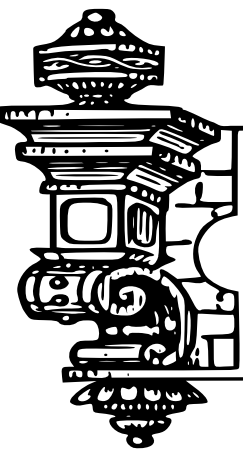
Sevrage réfractaire aux benzodiazépines



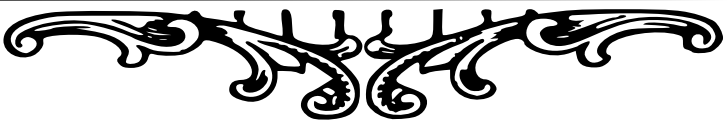
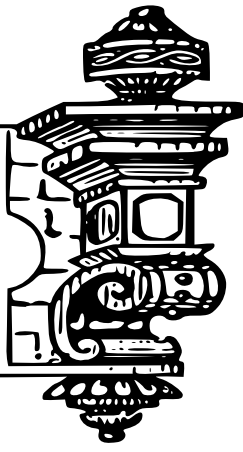
- Changement de conformation des récepteurs GABA_A (changement dans la densité des récepteurs à la surface ou dans l'expression des sous unités des récepteurs)
- Augmentation de la tolérance croisée à l'alcool et aux benzodiazépines
- Nos usagers chroniques peuvent produire peu de GABA endogènes. Surtout si en carence de B6/glutamate ou dénutris
- Les benzodiazépines sont lipophiliques --> Accumulation dans les tissus liposolubles --> durée d'action clinique courte même si longue $\frac{1}{2}$ vie théorique
- Dosages différents beaucoup d'un individu à un autre

Sevrage réfractaire aux benzodiazépines

**On a eu des cas
Troubles de l'usage
de benzodiazépines
induits
Post sevrage
ROH**



Un peu d'histoire



Barbituriques

- Ont été développés historiquement au début des années 1900

Phénobarbital

- Utilisé comme anticonvulsivant depuis 1912
- En 1920, premier médicament efficace utilisé pour traiter le sevrage d'alcool.
- Vers 1960, remplacé par la chlordiazépoxide et l'oxazepam car ils ont démontré une efficacité égale en provoquant moins d'effets indésirables (index thérapeutique, potentiel addictif, haut risque toxicité, interactions médicamenteuses)
- Vers 2015, regain d'intérêt pour le phénobarbital aux USA lors de l'apparition de périodes répétées de pénurie de benzodiazépines IV (surtout le lorazépam). Pénuries qui surviennent encore à ce jour.
- Entre 2016 et 2020, l'utilisation du phénobarbital comme traitement pour le sevrage d'alcool sévère a doublé aux USA.

Pharmacocinétique

PHÉNO

- IV : Début après 5 minutes Effet max (T Max): 15 min
- IM : Un peu plus lent que IV et biodisponibilité 100%
- PO : Début d'action: 30 minutes -> Pic d'action: 30min à 4 heures. BioD 95%
- Durée d'action 5 à 6 heures
- T 1/2h: 80 heures

LORAZÉPAM

- IV: Tmax 15 à 20 minutes
- IM: Cmax après 1 à 3 heures (BioD 83 à 100%)
- PO: 2 heures (varie de 30 min à 3 heures) BioD 90 %
- T ½ h: 12 à 15 heures

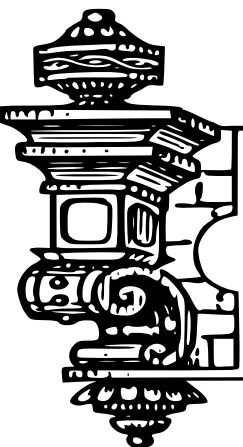
DIAZÉPAM

- IV Tmax: 8 min
- IM: Tmax 80 minutes
- PO : Tmax 60 à 90 min bioD: 90% (75% avec nourriture)
- T ½ h pour dose unique - > 2 à 3 heures mais plusieurs doses : AD 86 heures
- Effet de l'âge et cirrhose prolonge de 2 à 5 fois le T½

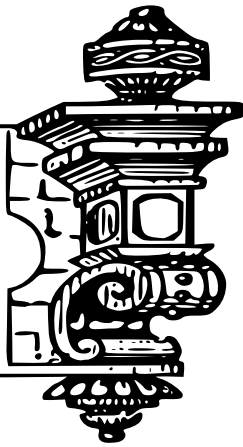
Pharmacocinétique

Conversion

IV:IM:PO = 1:1:1



Métabolisme phénobarbital



Métabolisé via CYP450 et NADPH-cytochrome C réductase

Moins de 20% éliminé inchangé via urine (pas de dosages spécifiques recommandés en insuffisance rénale même si on dit d'utiliser avec précaution si clairance < 30ml/min)

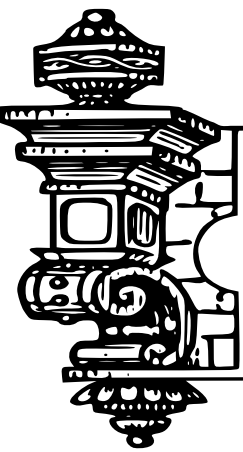
Induction métabolique

Se produit entre 6 heures et 30 jours post ingestion d'un inducteur

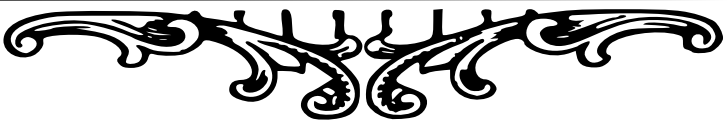
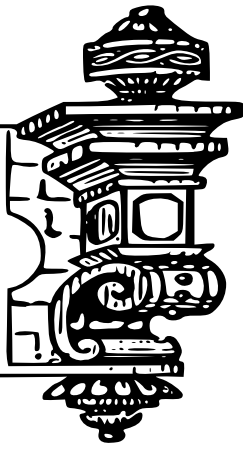
-Phénobarbital inducteur du CYP450 (CYP1A2, 2C9, 3A4)

-Phénobarbital stimule la production de ces enzymes hépatiques (cytochrome) et donc accélère l'élimination des médicaments qui passent par ces voies métaboliques:

- **Anticoagulants**
- **Antirétroviraux**
- **Corticostéroïdes**
- **Opioides**



Métabolisme phénobarbital



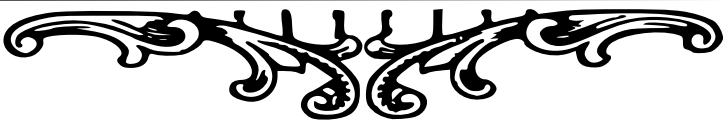
**INDUCTION a
peu d'impact car
traitement de courte durée
(sur quelques jours)**

Toxicités

	BENZODIAZÉPINES	PHÉNOBARBITAL
Toxicité	Dépression respiratoire AD coma Hypotension Acidose métabolique	Sédation AD COMA Dépression respiratoire Vasodilatation jusqu'à hypotension profonde Administration IV (pas plus de 50 mg/min pour toxicité du propylène glycol –diluant du produit)
Index thérapeutique	Assez sécuritaire Ingestion de diazépam AD 2000 mg avec relativement peu de toxicité secondaire	Ingestion de 8mg/kg potentielle cause une dépression respiratoire ***se rappeler qu'une dose de maintenance pour épilepsie est de l'ordre de 2 mg/kg/jour***
Allergie et contre-indication	Glaucome angle fermé aigu, insuffisance respiratoire sévère, myasténie grave	1/3000 exposition: Syndrome de Stevens-Johnson . Contre-indiqué porphyrie, dysfonction hépatique sévère
Antidote	Flumazénil (car se lie aux même sous unités du GABA)	AUCUN -

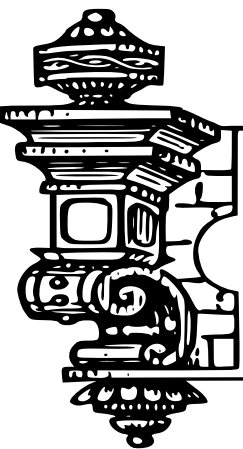


Pharmacologie

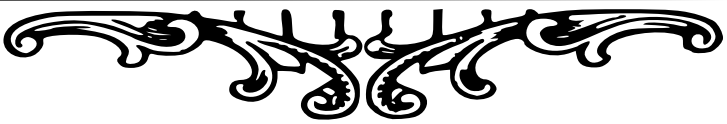
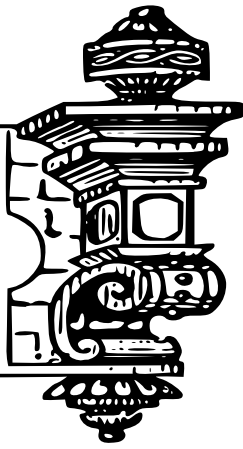


Alors le phénobarbital
est-il donc plus
dangereux?

- Risque de détresse respiratoire (vu pas besoin de GABA pour activer les récepteurs GABA), hypotension, bradycardie
- Pas d'antidote
- Longue $\frac{1}{2}$ vie dangereuse pour les patients fragiles
- Index thérapeutique "étroit"
- Pas de protocole standardisé



Protocoles existants



- **Adjuvant:** phénobarbital en une dose ou en doses répétées avec benzodiazépines
 - À considérer amorcer phénobarbital de façon précoce plutôt que tardive car les études ont démontré bénéfices marginaux et même plus de ventilation mécanique et prolongation de la durée hospitalière lorsque le phénobarbital est ajouté tardivement
- **Adjuvant inversé:** dose de charge de phénobarbital suivi de benzodiazépines PRN
- **Phénobarbital en monothérapie avec dose de charge:** 1 dose ou doses fractionnées
- **Phénobarbital en monothérapie avec faibles doses intermittentes**
- **Sauvetage:** Remplacement par phénobarbital après échec aux benzodiazépines

Produits disponibles



Au Canada

PO: 15 mg, 30 mg,
60 mg, 100 mg

IM/IV: 30 mg/ml
(1ml); 120 mg/ml
(1ml)

- IM: ne pas dépasser 5 ml
- Utiliser multiple de 30 dans votre prescription



Au E-U

PO: 15 mg, 16.2
mg, 30 mg, 32.4
mg, 60 mg, 64.8
mg, 97.2 mg, 100
mg

IM/IV: 65 mg/ml;
130 mg/ml

Publications

Rohenson et al, 2013 – contexte urgence

- Étude randomisée à double insu contre placebo
- Diagnostic principal: sevrage alcoolique
- Les 2 groupes sous protocole lorazépam selon échelle maison de CIWA modifié
- Issue primaire: Niveau d'admission (étages, télémétrie, SI)

Dose de charge :
Phénobarbital à 10 mg/kg (dans 100 ml de salin)
IV
Transfert aux USI: 8%
Moins de lorazépam en perfusion reçu (4% vs 31%)
Moins de lorazépam reçu (26 mg vs 49 mg)

Placébo IV (100 ml de salin)
Transfert aux SI: 25%

- Pas de différences dans le taux d'admission aux étages/télémétrie
- Pas de différences concernant les effets indésirables (intubation, convulsions, contentions physiques, soins continus), durée d'hospitalisation

Publications



<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.07.056>

The Journal of Emergency Medicine, Vol. 44, No. 3, pp. 592–598, 2013
Copyright © 2013 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0736-4679/\$ - see front matter

Original Contributions

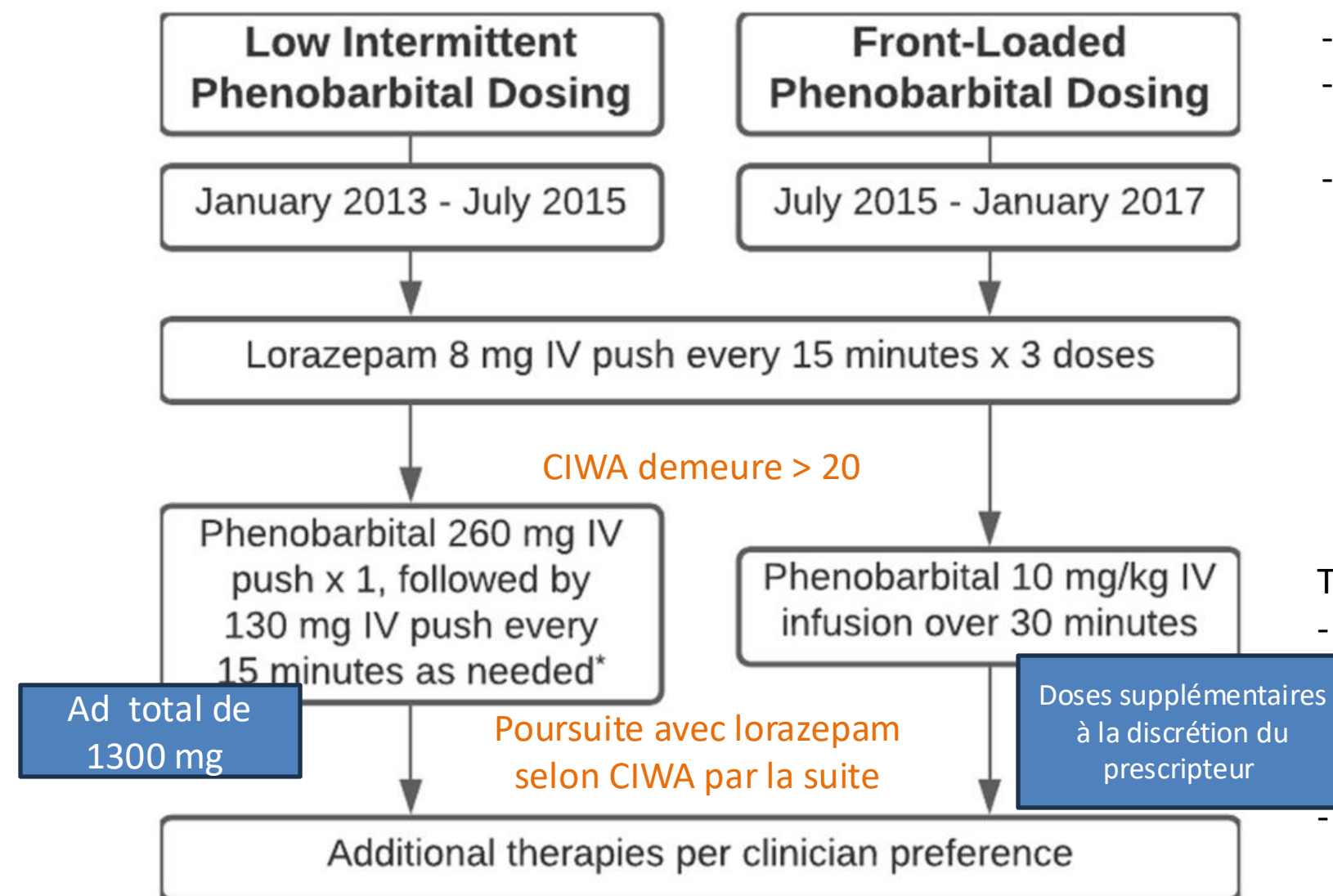
PHENOBARBITAL FOR ACUTE ALCOHOL WITHDRAWAL: A PROSPECTIVE RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Jonathan Rosenson, MD,* Carter Clements, MD,* Barry Simon, MD,* Jules Vieaux, BS,† Sarah Graffman, RN,*
Farnaz Vahidnia, MD, MPH,*‡ Bitou Cisse, BA,* Joseph Lam, PHARM.D,§ and Harrison Alter, MS, MD*

Probables effets
synergistiques avec
combinaison
phénobarbital et
benzodiazépines

Publications

Shah 2022 – contexte SI, sevrages réfractaires: Dose de charge vs faibles doses intermittentes



Rationale pour dose de charge (DC) plutôt que doses intermittentes (DI):

- Augmenter rapidement la concentration sérique et prolonger la durée d'action
- Obtenir un contrôle précoce du sevrage
- Augmenter rapidement l'activité GABAergique pour contrer le « kindling effect »
- Un contrôle rapide du sevrage sévère peut éviter la ventilation mécanique et les perfusions continues de sédatifs, réduisant ainsi la durée de séjour aux soins intensifs

Trouvailles:

- Doses cumulatives médianes de PB similaires (DC: 1200 mg (15 mg/kg) vs DI: 1170 mg (14 mg/kg))
- Moins de BZD requis pour DC: 86 mg vs 228 mg (dose médiane)
- Moins de ventilation mécanique pour DC (28% vs 63%)
- Temps requis pour accomplir contrôle du sevrage similaire

Publications

Journal of Medical Toxicology (2022) 18:198–204
<https://doi.org/10.1007/s13181-022-00900-8>

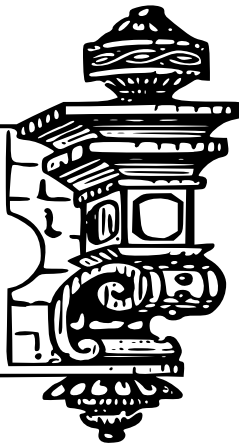
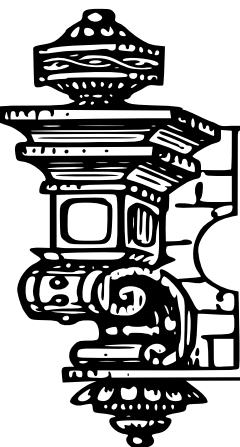
ORIGINAL ARTICLE



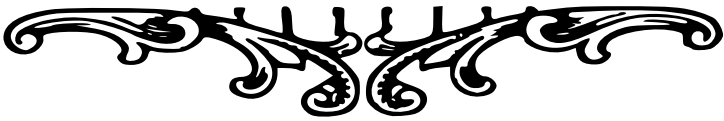
Front-Loaded Versus Low-Intermittent Phenobarbital Dosing for Benzodiazepine-Resistant Severe Alcohol Withdrawal Syndrome

Poorvi Shah¹  · Kati L. Stegner-Smith^{1,2} · Mohamad Rachid³ · Tabassum Hanif³ · Kenneth W. Dodd^{3,4,5,6}

Received: 2 December 2021 / Revised: 5 May 2022 / Accepted: 10 May 2022 / Published online: 6 June 2022
© American College of Medical Toxicology 2022



Publications



Malone et al, 2023 - contexte soins intensifs

Protocole Phénobarbital (dose de charge IM puis décroissant PO) vs Protocole CIWA avec benzodiazépines

- Moins de complications respiratoires (intubations 20% vs 51%; besoins O₂ ≥ 6L 13% vs 39%)
- Durée d'hospit (5 vs 10 jours)/séjour aux SI (2 vs 4 jours) plus courte
- Moins de besoins d'adjuvants pour traiter les déliriums pendant les 2 premières semaines d'hospit (ex: dexmédétomidine 16% vs 56%)
- Moins de pneumonie (20% vs 47%)
- Moins de sédation entre 9 et 24h (RASS 0 vs -2) et entre 24 et 48h (RASS 0 vs -1)

Doses moyennes/médianes

- Phénobarbital 968 mg; 803 mg
- Équivalent lorazépam 86 mg; 40 mg

Les doses de phenobarbital requises pour contrôle le sevrage d'alcool n'induisent pas dépression importante du SNC

Publications

ORIGINAL ARTICLE

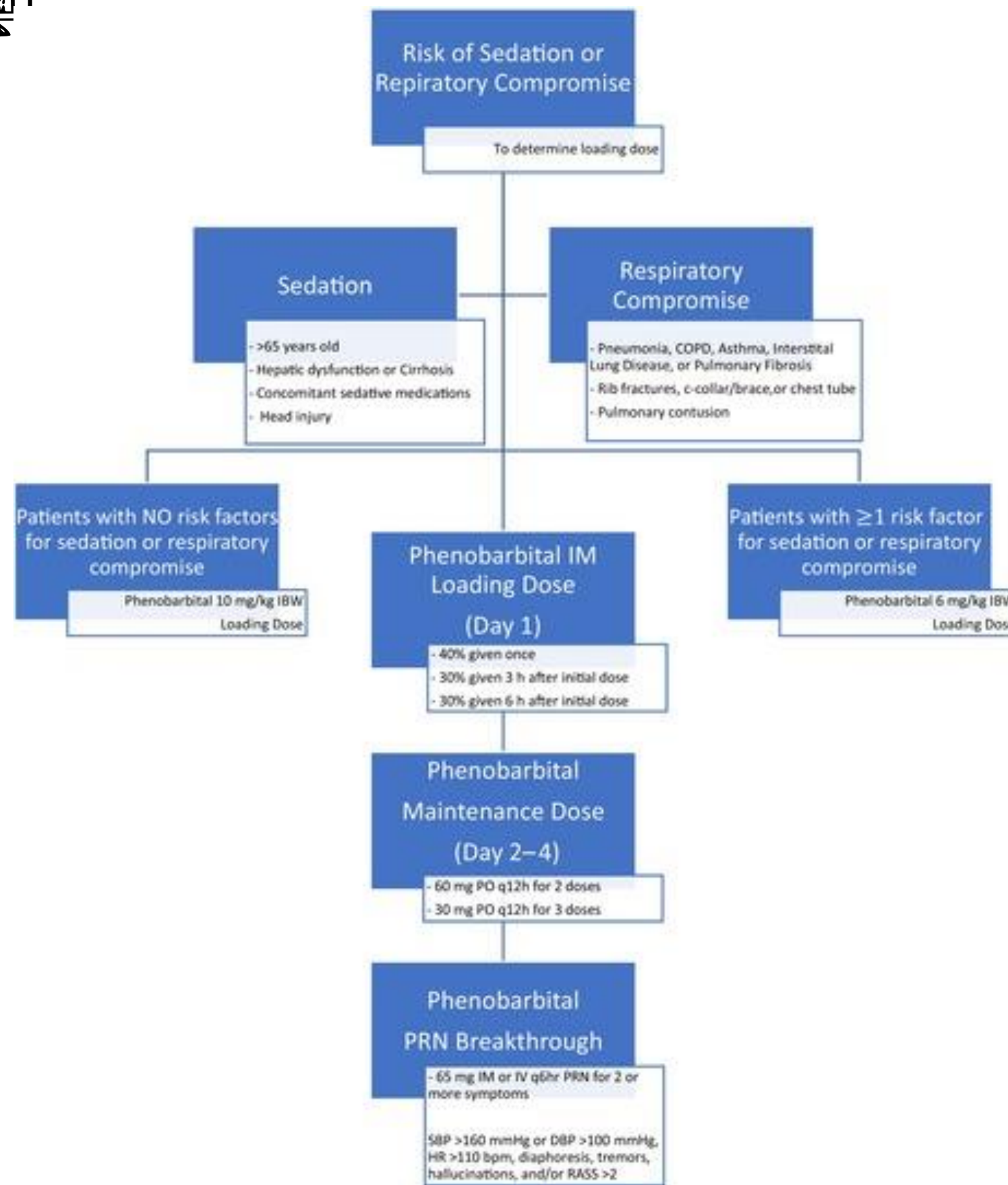
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY
REPORTS WILEY

Phenobarbital versus benzodiazepines in alcohol withdrawal syndrome

Deanna Malone¹ | Blair N. Costin^{1,2} | Dawn MacElroy¹ | Mashaël Al-Hegelan^{1,2} | Julie Thompson³ | Yuriy Bronshteyn^{2,4}

Phénobarbital IM (et non IV) utilisé alors pas besoin de télémétrie (OK pour étages)

Publications

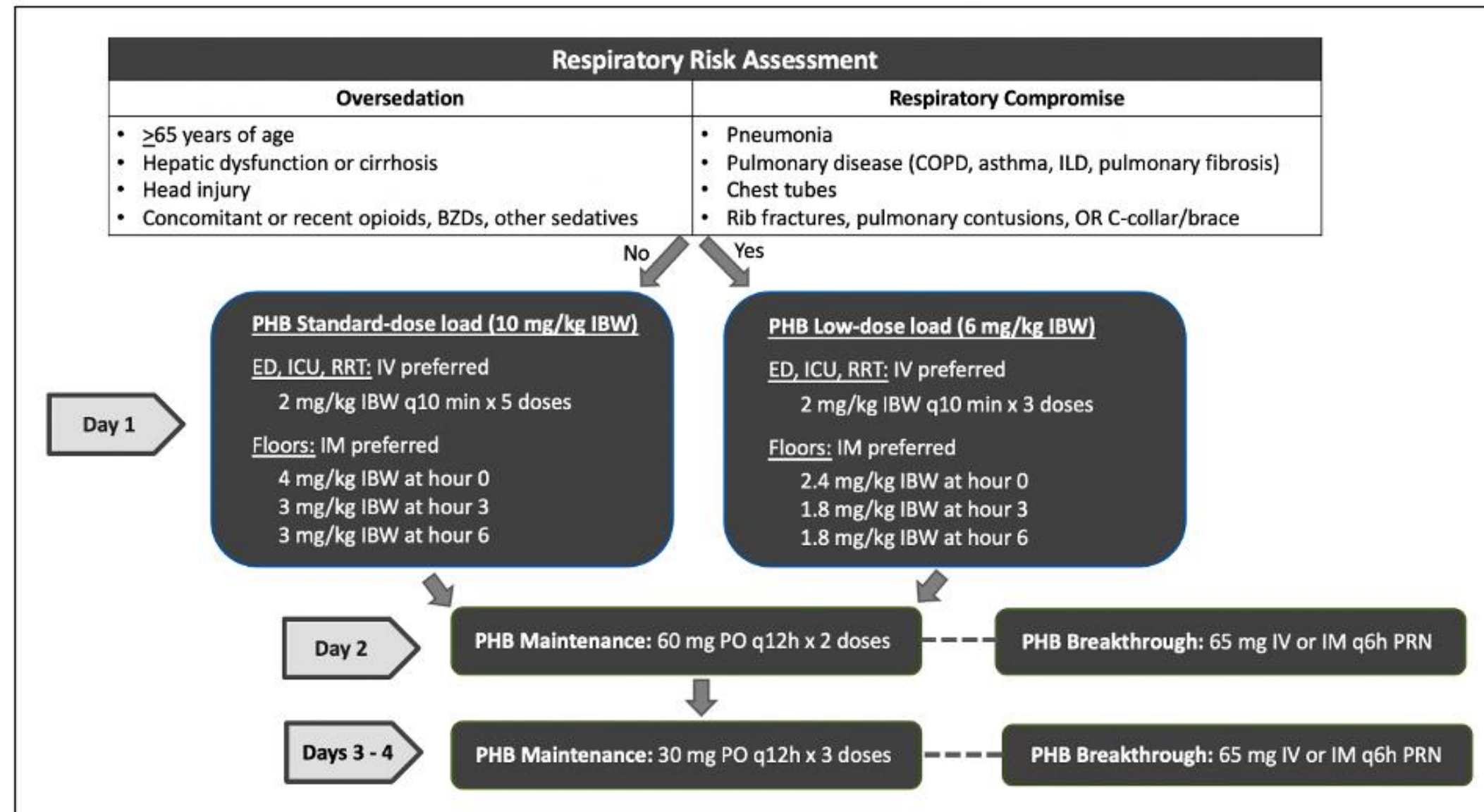


Traitement de 4 jours incluant dose de charge
(6 ou 10 mg/kg de poids idéal) divisé en 3 doses intra-musculaires (délais de 3 heures entre chaque dose)

*Dose de charge à 6mg/kg:
Présence de risque de dépression respiratoire (MPOC, asthme, fibrose pulmonaire)
Présence de risque de sursédation (65 ans plus, dysfonction hépatique, cirrhose)
Si poids réel < au poids idéal: poids réel utilisé
Ajout de phénobarbital 65 mg IM q6h PRN

Publications

Stallworth 2023 dose standard de phénobarbital (10 mg/kg) vs faible dose (6 mg/kg) pour risque modéré-élevé de sevrage sévère, sevrage sévère/réfractaire. Pas de prise concurrente de benzodiazépines une fois protocole phénobarbital débuté.



Pas de différence:

- Taux de sevrage réfractaire au phénobarbital (avoir reçu phénobarbital en plus du protocole) - 19.7 vs 18.3%
- Taux d'effets indésirables (intubation liée au phénobarbital, hypotension, insuffisance respiratoire, sursédation)
- Quantité cumulative de PRN reçue

Durée de séjour hospitalier plus courte pour la dose standard (4 vs 6 jours)



Publications



Seul facteur de risque indépendant de résistance au phénobarbital : dose de benzodiazépines dans les 24h précédentes

- Chaque augmentation de 4mg (équivalent lorazépam) de benzodiazépines reçues avant le passage au phénobarbital → risque de résistance x1,79
- **Implication clinique** : ne pas réduire empiriquement la dose de charge initiale de phénobarbital chez les patients ayant reçu des benzodiazépines dans les 24h précédentes

Publications

General Hospital Psychiatry 35 (2023) 155–162



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

General Hospital Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/genhospsych

Evaluation of phenobarbital dosing strategies for hospitalized patients with alcohol withdrawal syndrome

Sara Stallworth^{a,*}, Kelsey Stilley^b, Wassamon Viriyakitja^b, Shelby Powers^{b,c}, Alice Parish^d,
Alaattin Erkanli^d, Jonathan Komisar^{b,c}

^a University of Kentucky College of Pharmacy, 789 S Limestone, Lexington, KY 40506, United States of America

^b Duke University Hospital, 2301 Erwin Road, Durham, NC 27710, United States of America

^c Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Duke University School of Medicine, 40 Duke Medicine Circle 124 Davison Building, Durham, NC 27710, United States of America

^d Department of Biostatistics & Bioinformatics, Duke University School of Medicine, 40 Duke Medicine Circle 124 Davison Building, Durham, NC 27710, United States of America

Publication

Étude unicentrique

Compare l'efficacité de leur protocole :doses fixes de phénobarbital . (pendant période 6 mois en 2022)

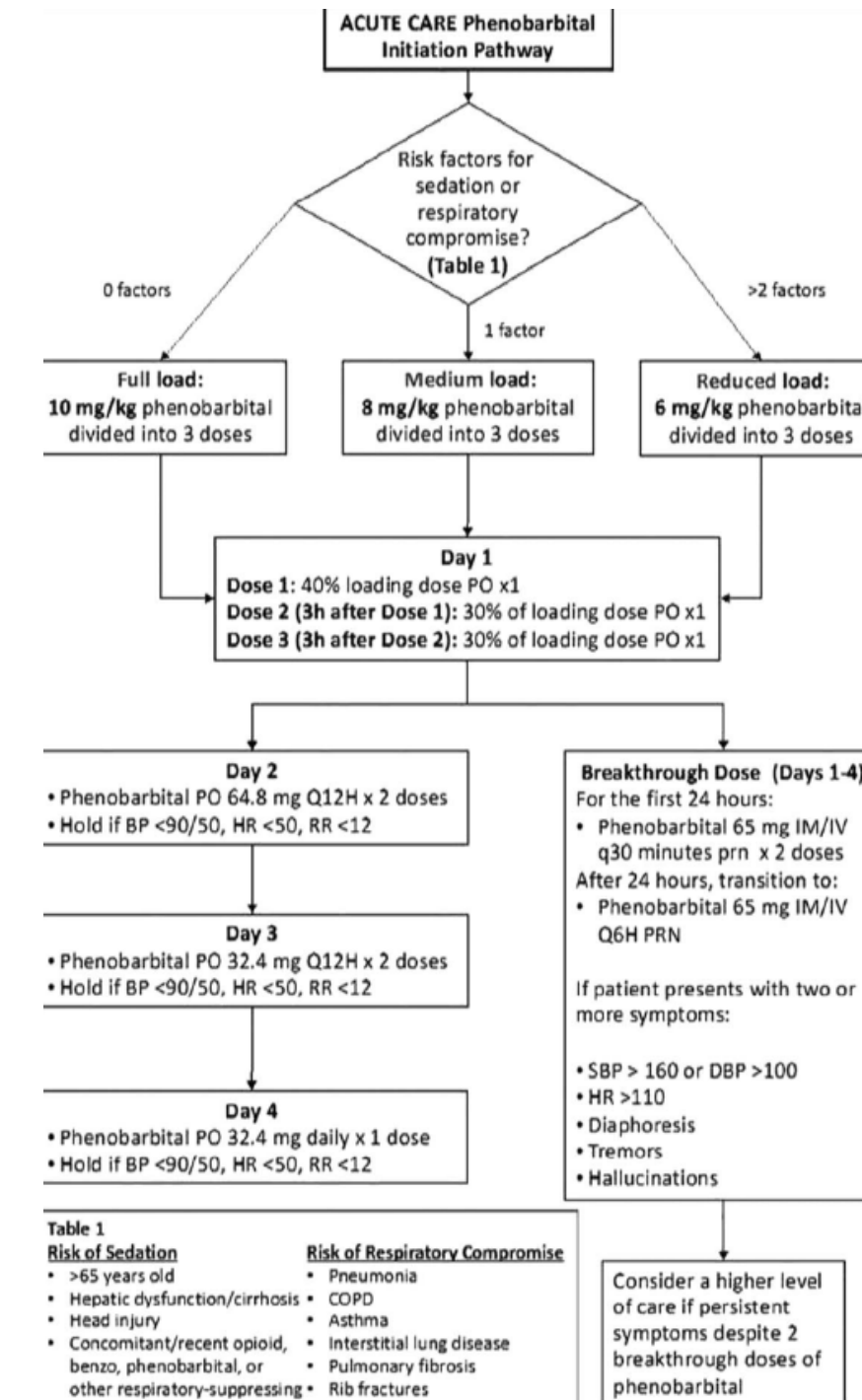
En comparaison aux doses PRN benzodiazépines (pendant période de 6 mois en 2018)
8 doses pour charger (6 ou 8 ou 10 mg/kg poids idéal)

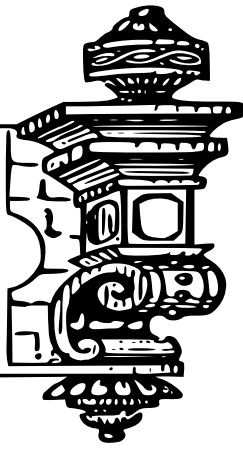
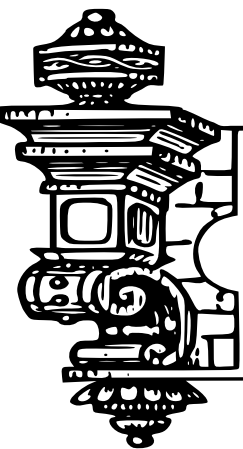
Issues:

Admissions USI et décès, durée de séjour hospitalier, convulsions, sédation excessive, réadmission, utilisation d'antipsychotiques, délirium, refus de traitement

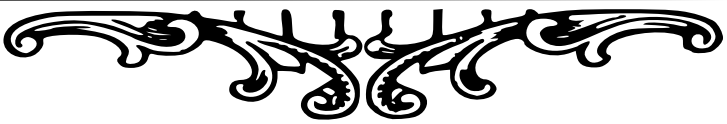
Conclusions: Protocole phénobarbital est efficace et sécuritaire

Moins de délirium (0% vs 11%) avec doses fixes phénobarbital





Publication



Fixed-Dose Phenobarbital Versus As-Needed Benzodiazepines for the Management of Alcohol Withdrawal in Acute Care General Internal Medicine

Samuel Hundert, MD¹; Jillian McLlarky, PharmD²;

Andrew S. Dunn, MD, MPH³; and William Markle, PharmD⁴



Publications



Nishimura et al, Eur J Intern Med. 2023 Jun;112:52-61

Méta-analyse 2023 pour résumer évidence publiées

- 20 études retenues
 - 9 = urgence, 11 = étages ou soins intensifs
 - 2 RCT à double insu à l'urgence, 18 études rétrospectives
- La plupart ont un petit n.
- Hétérogénéité dans dosage de phénobarbital, durée de traitement, utilisation de phénobarbital (monothérapie vs adjuvant aux benzodiazépines)
- Dose de charge phénobarbital de 260-650 mg vs dose selon poids idéal allant ad 15 mg/kg
- Différents scores utilisés: CIWA-Ar, SHOT, SEWS
- Phénobarbital seul semble donner moins d'effets indésirables vs phénobarbital + benzodiazépines et vs benzodiazépines seul
- Phénobarbital semble également amener des séjours plus courts à l'urgence, à l'hôpital et aux soins intensifs et moins d'intubation
- À déterminer:
 - dose optimale de phénobarbital
 - standardisation d'un protocole pour phénobarbital

Publications



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original article

Current evidence and clinical utility of phenobarbital for alcohol withdrawal syndrome

Yoshito Nishimura^{a,*}, Horyun Choi^a, Bridget Colgan^b, Harrison Kistler^b, Francisco Mercado^{a,b}

^aDepartment of Medicine, John A. Burns School of Medicine, University of Hawai'i, Honolulu, HI, 96813, United States of America

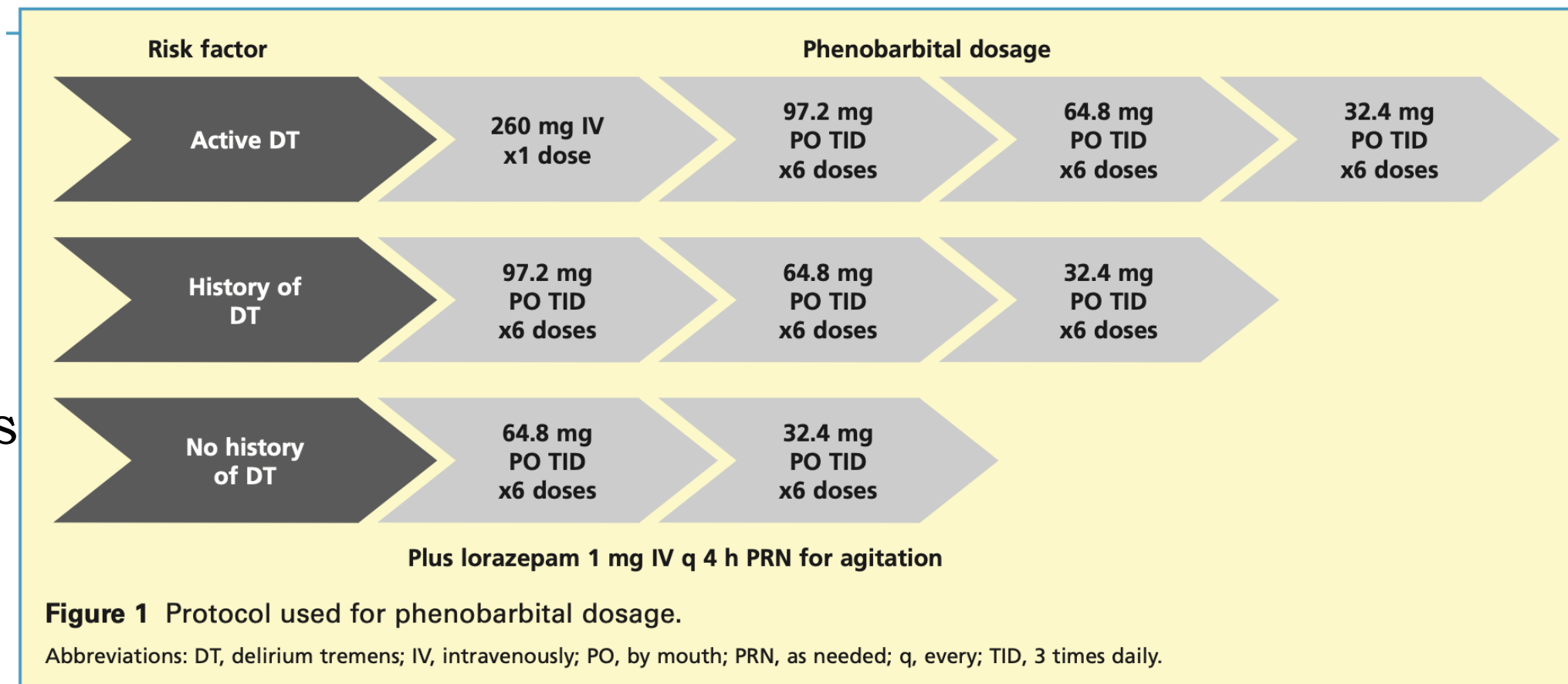
^bDepartment of Medicine, Tripler Army Medical Center, Honolulu, HI 96859, United States of America

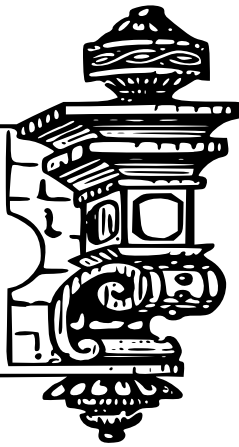
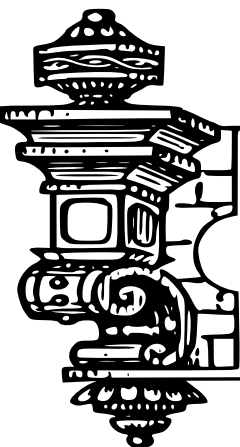
Publications

Étude soins intensifs chez population trauma

Comparaison avec protocole de Benzodiazépines selon CIWA

- Durée de séjour aux soins intensifs et durée d'hospitalisation plus courte
- Moins de ventilation
- Moins d'adjuvants





Publications



INDEPENDENT SUBMISSIONS

Comparison of phenobarbital monotherapy to a benzodiazepine-based regimen for management of alcohol withdrawal syndrome in trauma patients

**Lori Montana Fleenor, PharmD, Jennifer R. Beavers, PharmD, BCPS,
William P. Tidwell, PharmD, BCPS, BCCCP, Leanne Atchison, PharmD, Edward Woo, PharmD,
Andrew J. Medvecz, MD, MPH, Robel T. Beyene, MD, Kristopher Kast, MD, David Marcovitz, MD,
Bradley M. Dennis, MD, FACS, Oscar D. Guillamondegui, MD, MPH, FACS, and Michael C. Smith, MD, FACS,
*Nashville, Tennessee***

Publications

Kessel et al, 2024 - contexte étages/SI

Étude dans le contexte étages ou soins intensifs

- Comparaison phénobarbital vs benzodiazépines
- Phénobarbital donné par voie IM car rapide à préparer, facile à administrer, moins effets secondaires qu'avec voie intra-veineuse
- Réduction durée hospitalisation et soins intensifs, moins d'utilisation d'adjuvants, CIWA moins importants au long du traitement

Kessel et al

879

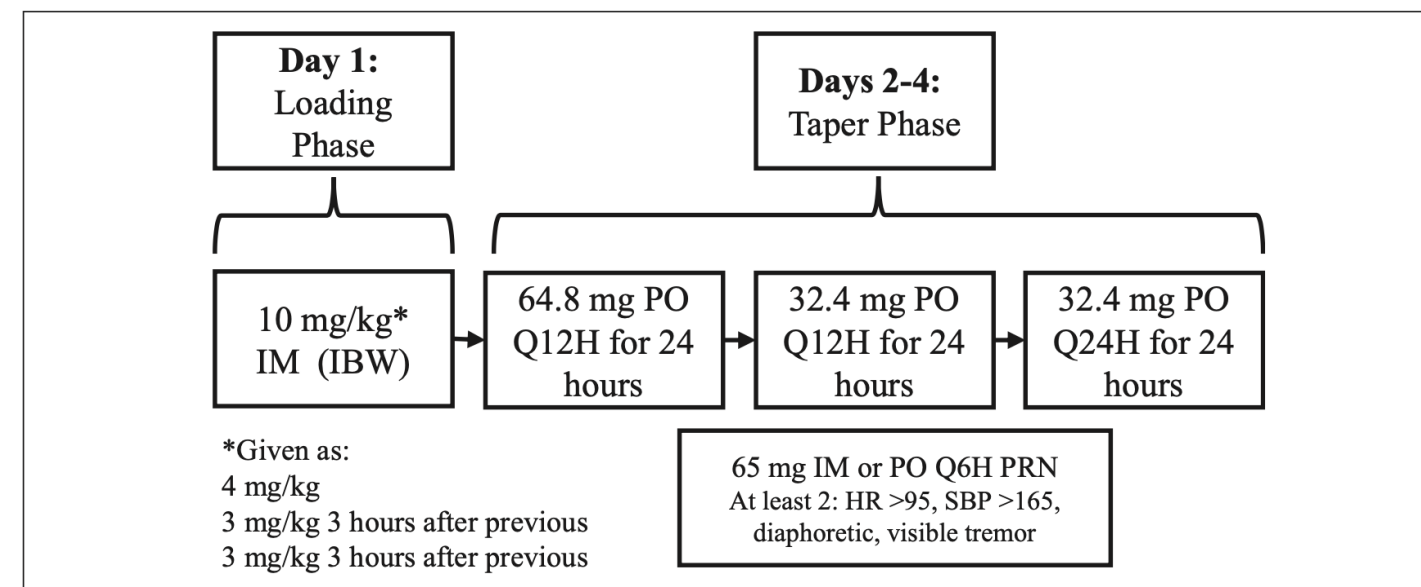
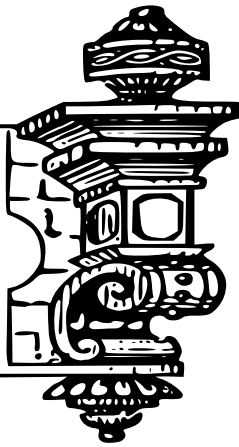
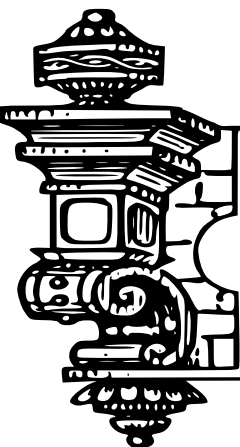


Figure 1. Institutional phenobarbital protocol.
Abbreviations: HR, heart rate; IBW, ideal body weight; IM, intramuscular; PO, by mouth; SBP, systolic blood pressure.

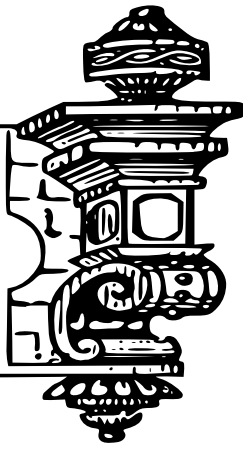
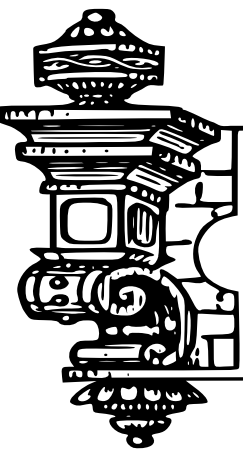


Publications

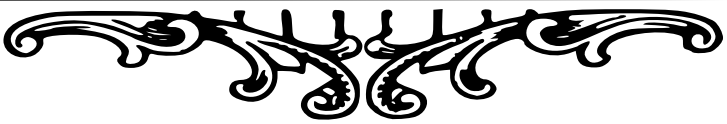


Phenobarbital Versus Benzodiazepines for the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal

**Katherine M. Kessel, PharmD¹ , Logan M. Olson, PharmD, BCCCP¹
Derek A. Kruse, MD², Elizabeth R. Lyden, MS³,
Kelsey E. Whiston, PharmD, BCCCP¹, Mindy M. Blodgett, APRN⁴, and
Alena A. Balasanova, MD⁵**



Publications



Cheng et al (2025) - combo phénobarbital et benzodiazépines

Protocole benzodiazépines selon CIWA comme traitement de base et ajout phénobarbital (65-130 mg IV ad dose totale de 390 mg) si critères de sevrage réfractaire présents

Benzodiazépines+ phénobarbital vs benzodiazépine seul:

- Dose totale benzodiazépine reçue: 600 mg vs 340 mg
- Durée du sevrage plus court: 142h vs 166h
- Plus de ventilation, pneumonie d'aspiration, durée hospitalière (8 vs 6 jours)

Phénobarbital débuté tôt (moins de 24h post-admission) vs tard:

- Dose totale phénobarbital reçue: 260 mg vs 325 mg
- Dose totale benzodiazépine reçue: 530 mg vs 887.50 mg
- Durée de sevrage plus court: 151h vs 169h
- Durée hospitalière plus courte (6 vs 10 jours)
- Peut être aidant pour freiner le "kindling effect" en augmentant l'activité GABAergique précocément

Publications

American Journal of Emergency Medicine 92 (2025) 79–84



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

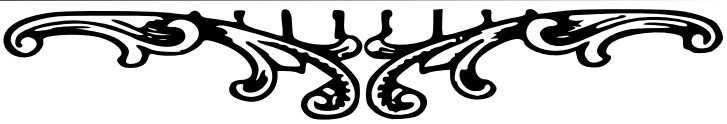
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem

Impact of phenobarbital when used in combination with benzodiazepines for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A retrospective analysis

Xian Jie Cindy Cheng, PharmD^a, Juri Chung, PharmD^{a,*}, Noah Yoo, PharmD^a, Meredith Akerman¹
Michael Bender, MD^c, Kathryn Chan, PharmD^a, Erin Meier, MD^c, Mark Nunnally, MD^d



Publications



Tran et al. 2026 – Protocole benzodiazépines selon CIWA vs Protocole phénobarbital selon RASS pour ceux avec PAWSS ≥ 4

- Protocole benzodiazépines selon CIWA utilisé ad mai 2025
- Protocole phénobarbital selon RASS embarqué par la suite
- Comparaison faite entre période pré-implantation protocole phénobarbital vs période post-implantation protocole phénobarbital
- Phénobarbital 10 mg/kg (poids idéal) IV x 1 en 30 minutes dès que PAWSS ≥ 4 puis phénobarbital q1h PRN en PO/IV/IM selon RASS pour atteindre RASS = 0 à -1 ad 20 mg/kg (poids idéal) lors premiers 24h.
- Trouvailles
 - Pas de différences sur incidence besoin ventilation mécanique/ventilation non-invasive, durée aux SI
 - 2x plus de transferts aux soins intensifs pour protocole benzodiazépines (48% vs 27%)
 - Durée hospitalière moins longue pour protocole phénobarbital (médian: 3.0 vs 3.5 jours)



Publications



Comparing Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar)-Guided Benzodiazepine Versus Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)-Guided Phenobarbital Management for Alcohol Withdrawal Syndrome in Hospitalized Patients

**Han Tran¹ , Tatianna N. Pollak¹ , Ashraf A. Amadou¹ ,
Tyler Haugen¹, Lisa M. Richter², and Bert Iaderosa¹**

Hospital Pharmacy

1–7

© The Author(s) 2026

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/00185787261475128

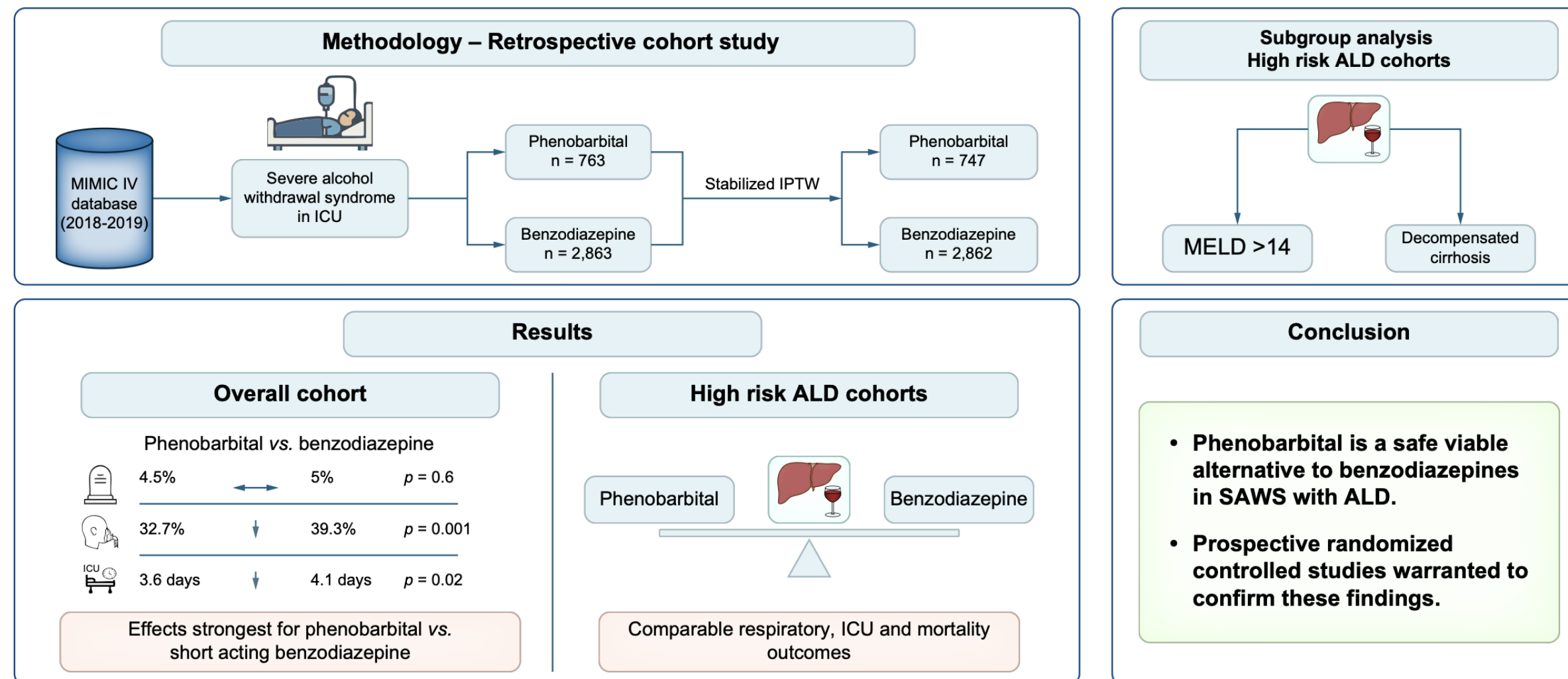
journals.sagepub.com/home/hpx

Mary Ann Liebert

A Part of Sage

Publications

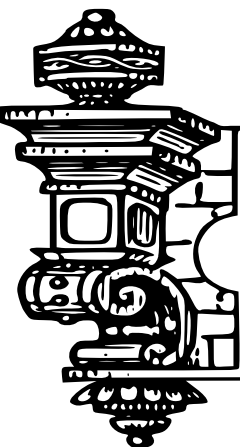
Golovan, et al. 2026. Contexte SI avec hépatopathies alcooliques – phénobarbital vs benzodiazépines



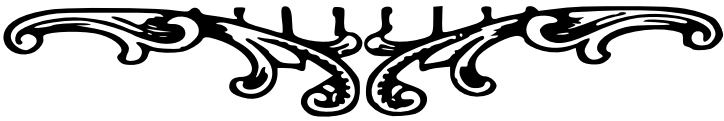
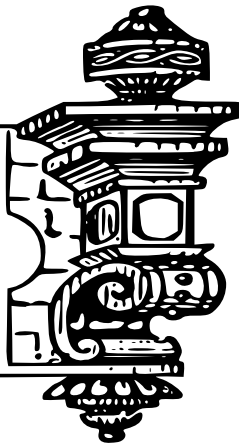
Protocole phénobarbital

- Doses selon poids idéal Poids idéal

IBW (male):	50 kg + $\frac{(\text{Height(cm)} - 152.4)}{1.1}$
IBW (female):	45.5 kg + $\frac{(\text{Height(cm)} - 152.4)}{1.1}$
- Dose de charge et habituellement suivi de doses régulières décroissantes
- Grâce à son début d'action rapide, phénobarbital efficace pour les sevrages rapidement symptomatiques
- Dose de charge en doses divisées pour éviter détresse respiratoire et hypotension (alors applicable sur les étages)
- Suivi de doses régulières décroissantes pour obtenir dose cumulative et effet clinique
- La longue $\frac{1}{2}$ vie permet d'avoir stabilité de la concentration sérique suite à la dose de charge et d'avoir moins de doses à donner par la suite et offre un "auto-tapering" progressif.



Protocole de CSMTL



Étapes qui ont mené à la fabrication du protocole de phénobarbital en vigueur depuis fin août 2025

- Utilisation a débuté chez patient hospitalisé au STMU à HND
- Expérience ontarienne de Dr Nader
- Prise de phénobarbital per Os aux doses recommandées
- Revue de littérature par Dr Duong
- Évaluation de qualité de l'acte par Dr Voyer (en cours)
- Diminution de la crainte de ce type de prise en charge
- Charger les cabinets/pyxis en phénobarbital
- Collaboration avec USI si ça tourne mal ou pour administration IV
- Création du protocole pour sécuriser l'ensemble de l'oeuvre

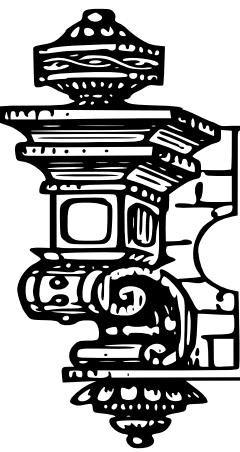
Protocole du CCSMTL

☒ Hôpital	☐ Hébergement	☐ Réadaptation	☐ 1 ^{re} ligne
Poids : _____ kg Taille : _____ cm Réactions indésirables aux médicaments : _____			
Allergie (s) : _____ Aucune connue : ☐			
PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DU DÉLIRIUM TREMENS AVEC PHÉNOBARBITAL			1/1
Indication : usagers à haut risque de (DT) : Histoire antérieure de DT ou de convulsions de sevrage, dose unique > ou = 40 mg équivalent diazépam, ou CIWA > 15			
☒ Cesser toute autre benzodiazépine prescrite antérieurement.			
Formule calcul poids idéal¹: Pour les hommes : Poids idéal (kg) = 50 + 0,91 X (Taille (cm) - 152,4) Pour les femmes : Poids idéal (kg) = 45,5 + 0,91 X (Taille (cm) - 152,4) ¹ si poids idéal supérieur au poids réel, utiliser poids réel			
Jour 1: DOSE PHÉNobarbital STANDARD: PHÉNobarbital 10 mg/kg (poids idéal) = dose totale pour le jour 1 = _____ mg (100%) Administrer selon le schéma posologique suivant, et en arrondissant la dose par multiple de 30 mg: ☐ Première dose : _____ mg (40% de la dose totale) ☐ PO* ou ☐ IM** ☐ Deuxième dose : répéter dans 3 heures _____ mg (30% de la dose totale) ☐ PO* ou ☐ IM** ☐ Troisième dose : répéter dans 3 heures _____ mg (30% de la dose totale) ☐ PO* ou ☐ IM** *La voie per os est à privilégier dans des cas où elle est accessible et usager résistant aux benzodiazépines (> 200mg/24h) sans DT franc) **La voie intra-musculaire est à privilégier si DT en installation et début d'action rapide souhaité.			
Jour 1 : DOSE PHÉNobarbital DIMINUÉE (si insuffisance hépatique, > 65 ans, à risque d'insuffisance respiratoire) : PHÉNobarbital 5mg/kg (poids idéal) = dose totale pour le jour 1= _____ mg (100%) ☐ Première dose : _____ mg (40% de la dose totale) ☐ PO* ou ☐ IM** ☐ Deuxième dose : répéter dans 3 heures _____ mg (30% de la dose totale) ☐ PO* ou ☐ IM** ☐ Troisième dose : répéter dans 3 heures _____ mg (30% de la dose totale) ☐ PO* ou ☐ IM**			
À partir du jour 2 (après dose de charge) : décroissant recommandé sur 3 à 7 jours PHÉNobarbital 60 mg PO BID X _____ doses PUIS PHÉNobarbital 30 mg PO BID X _____ doses PUIS CESSER			
PRESCRIPTIONS D'APPOINT à partir du jour 1 si CIWA > 8 ou FC > 100 ou _____ ***Ne pas administrer ces prescriptions si : somnolence, RR <10 ou SatO2 <92% ☐ DiazéPAM _____ mg ☐ PO ou ☐ IV Q1H PRN*** ☐ LORazépam _____ mg ☐ PO ou ☐ IV Q1H PRN*** ☐ PHÉNobarbital _____ mg ☐ PO ou ☐ IM, Q6H PRN*** (dose totale /24 heures ne doit jamais dépasser 1g)			

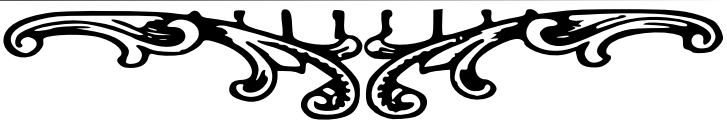
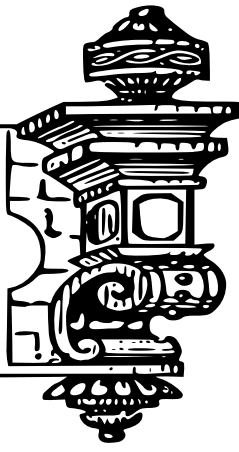
Bémols et dangers

- Usagers qui quittent les soins hospitaliers avant la fin du traitement (possibilité de reprise de la consommation tout en étant encore passivement sous traitement)
- Risques de sur-sédation avec complications associées:
 - Pneumonie d'aspiration
 - Chutes, traumatismes
 - Dépression respiratoire
 - Coma
 - Mort
- Peu mentionné dans les études:
 - Étude de Jerome 2026 en Colombie-Britannique: phénobarbital vs benzodiazépines en monothérapie à l'urgence. 6% vs 11% reviennent à l'urgence dans les premiers 48h (p-value: 0.39)
 - Étude de Hendey 2011: Pas de différence dans résultat CIWA, taux de rechute, observance au traitement au suivi 48h (mais très petit n, taux d'attrition élevé)





Take home message- md



- La pharmacocinétique du phénobarbital est plus prévisible que celle des benzodiazépines (relation linéaire avec dosage).
- La pharmacodynamique du phénobarbital est aussi plus prévisible. On voit beaucoup plus de variabilité dans les doses de BZD.
- Surveiller la dose cumulative reçue. Si > 20 mg/kg reçue et le délirium toujours actif, ré-évaluer pour d'autres étiologies
- ASAM recommande le phénobarbital pour
 - Sevrage réfractaire aux benzodiazépines
 - Sevrage pour lequel les benzodiazépines sont contraindiqués
 - Risque de sevrage compliqué
 - Comme alternative aux benzodiazépines pour CIWA > 18
- Le phénobarbital a été démontré sécuritaire en monothérapie et comme adjuvant et aussi non-inférieur aux benzodiazépines.
- Toutefois, il y a un manque de consensus pour un protocole standardisé

Take home message- phm

Utilisation du poids idéal est définitivement à retenir

- Nécessite poids
 - Nécessite également la taille
- (se rapproche le plus du poids maigre de l'utilisateur)

$$\begin{aligned} \text{IBW (male):} & \quad 50 \text{ kg} + \frac{(\text{Height(cm)} - 152.4)}{1.1} \\ \text{IBW (female):} & \quad 45.5 \text{ kg} + \frac{(\text{Height(cm)} - 152.4)}{1.1} \end{aligned}$$

- ÉVITER les estimations
- Le phénobarbital se fait en fiole de 15mg/mL
- Les comprimés de phenobarbital sont disponibles en 15 mg- 30 mg -60 mg ou 100 mg
- Solution IV = IM (comme absorption) : Administrer par injection IM profonde dans un gros muscle
- L'administration intra-veineuse nécessite un moniteur cardiaque (obligatoire)
- Si vous voulez un pic d'action rapide donner: IM, si vous n'êtes pas pressé -> très bonne absorption per os



Questions et commentaires?

Références

- Briggs B, Smith L, Yates N, Green R, Cline D. Fewer Admissions, Shorter Stays: Phenobarbital Use for Alcohol Withdrawal in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2026 Feb;33(2):e70170. doi: 10.1111/acem.70170. Epub 2025 Oct 28. PMID:41147831.
- Cheng XJC, Chung J, Yoo N, Akerman M, Bender M, Chan K, Meier E, Nunnally M. Impact of phenobarbital when used in combination with benzodiazepines for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A retrospective analysis. *Am J Emerg Med*. 2025Jun;92:79-84. doi: 10.1016/j.ajem.2025.03.008. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40080990.
- Ibarra F Jr, Oldziej K, DeLaere C, Falkenstein B. Safety of Front-Loaded Intravenous Push Phenobarbital in the Management of Alcohol Withdrawal (PHENOMenal PUSH). *Acad Emerg Med*. 2026 Feb;33(2):e70178. doi: 10.1111/acem.70178. Epub 2025 Oct 24. PMID: 41137376.
- Jerome D. A Retrospective Evaluation of Phenobarbital and Benzodiazepine Monotherapy and Combined Therapy in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in a Canadian Emergency Department. *Cureus*. 2026 May 31;18(5):e109995. doi: 10.7759/cureus.109995. PMID: 42382870; PMCID: PMC13318263.
- Lebin JA, Goldberg EM, Hawk KF, Burnham EL, Hoppe JA. Comparative Dose Response of Diazepam, Lorazepam, and Phenobarbital for Alcohol Withdrawal in the Emergency Department. *Ann Pharmacother*. 2026 May;60(5):521-523. doi:10.1177/10600280251364898. Epub 2025 Sep 11. PMID: 40932227; PMCID: PMC12713539.
- Malone D, Costin BN, MacElroy D, Al-Hegelan M, Thompson J, Bronshteyn Y. Phenobarbital versus benzodiazepines in alcohol withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2023; 43: 532–541. <https://doi.org/10.1002/npr2.12347>
- Nguyen V, Rauschenbach A, Panning A, Bussan M, Cole D, Lewis B, Rauzi A, Drone HM, Prekker ME, Olives T, Driver BE, Cole JB. Phenobarbital vs. Diazepam-Based Strategies for Treating Severe Alcohol Withdrawal Syndrome in the Emergency Department. *JEmerg Med*. 2026 Jul 9;88:193-203. doi: 10.1016/j.jemermed.2026.07.002. Epub ahead of print. PMID: 42575030.
- Rhamatzada MS, Schweiger KA, Mayo PH, Hasan ZM, Narasimhan M, Fishbein JS, Falsetta KP. Evaluation of Phenobarbital Serum Levels on Clinical Outcomes for the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome in a Medical Intensive Care Unit. *J PharmPract*. 2026 May 13:8971900261450711. doi: 10.1177/08971900261450711. Epub ahead of print. PMID: 42126169.
- Rizwan ZM, Heybati K, Dierkhising R, Stark JL, Schwarz J, Toufar S, Marquez A, Rovati L, Gajic O. Real-World Phenobarbital Use, Treatment Escalation, and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients With Alcohol Withdrawal Syndrome: A Multicenter Propensity-Matched Cohort Study. *Crit Care Explor*. 2026 Aug 17;8(8):e1466. doi: 10.1097/CCE.0000000000001466. PMID: 42611632.
- Tran H, Pollak TN, Amadou AA, Haugen T, Richter LM, Iadecola B. Comparing Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar)-Guided Benzodiazepine Versus Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)-Guided Phenobarbital Management for Alcohol Withdrawal Syndrome in Hospitalized Patients. *Hosp Pharm*. 2026 Aug 11:00185787261475128. doi: 10.1177/00185787261475128. Epub ahead of print. PMID: 42591365; PMCID: PMC13461877.



Références suite



- Micromedex® (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> 29/08-2026
- Monographie produit :
Sandoz Canada Inc. LORAZEPAM INJECTION USP (lorazépam), solution injectable 4 mg/mL. Monographie de produit. Dernière révision : 18 juillet 2023
- Monographie de produit : Sandoz Canada Inc. Diazépam Injection USP, solution stérile pour injection, 5 mg/mL, intramusculaire et intraveineuse seulement. Dernière révision : 12 mai 2021.

Suddock JT, Kent KJ, Regina AC, Cain MD. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 28, 2024. Barbiturate Toxicity.

Martin K, Katz A. The Role of Barbiturates for Alcohol Withdrawal Syndrome. Psychosomatics. 2016 Jul-Aug;57(4):341-7. doi:

10.1016/j.psych.2016.02.011. Epub 2016 Mar 2

Vanderah TW. Sedative-Hypnotic Drugs. In: Vanderah TW. eds. Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition. McGraw-Hill; 2024.

Accessed August 29, 2026

Hundert, S. , McLlarky, J. , Dunn, A. & Markle, W. (2024). Fixed-Dose Phenobarbital Versus As-Needed Benzodiazepines for the Management of Alcohol Withdrawal in Acute Care General Internal Medicine. Southern Medical Journal, 117 (1), 25-30.

West M. *Phenobarbital Monotherapy for Severe Alcohol Withdrawal* [présentation]. Penn Medicine Lancaster General Health, Addiction Medicine; 2025 Mar 20

Hendey GW, Dery RA, Barnes RL, Snowden B, Mentler P. A prospective, randomized, trial of phenobarbital versus benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. Am J Emerg Med. 2011 May;29(4):382-5. doi: 10.1016/j.ajem.2009.10.010. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20825805.