

Midazolam

Synoniemen

Dormicum

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

donderdag 16 oktober 2014 21:45:00

Geldt voor: doelgroepen: volwassenen, kinderen, neonaten

Indicatiegebied: Sedatie voor of bij ingrepen, anesthesie, sedatie op IC

Monstermateriaal: Stolbloed, bepaling in serum of plasma [1-3]

Afnametijdstip: Afhankelijk van de vraagstelling

Bewaarcondities: 2 weken in de koelkast (2-8°C), 1 jaar in vriezer -80°C/-20°C. Bij kamertemperatuur 24 uur stabiel [3-5]. Stabiliteit in volbloed in vriezer bij -20°C lijkt bij hogere concentraties minder. Na 1 jaar wordt er 10% afwijking gevonden [4].

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie: therapeutische concentraties Als sedativum: 0,1-2,4 mg/L [6;7]

hogere concentraties worden meestal gezien bij neonaten en jong volwassenen (<50 jaar)

Stapeling van de geconjugeerde metabooliet kan verlengde sedatie geven.

Inleiding

Midazolam is geregistreerd voor [8]:

Volwassenen:

- Sedatie voor of bij diagnostische of therapeutische ingrepen.
- Anesthesie (premedicatie, inleiding en sedatieve component)
- Sedatie op IC-afdeling

Kinderen:

- Sedatie voor of bij diagnostische of therapeutische ingrepen.
- Anesthesie (premedicatie)
- Sedatie op IC-afdeling

Midazolam is niet geregistreerd voor, maar wordt ook toegepast bij de behandeling van status epilepticus of als palliatieve sedatie ter bestrijding van onrust, delier of angst bij terminale patiënten [9].

Doseringsrichtlijnen

Midazolam dient langzaam en getitreerd toegediend te worden. Titratie wordt aanbevolen om veilig op het gewenste sedatie niveau te komen. Hierbij dient rekening gehouden te worden met een afwijkende dosering bij volwassenen >60 jaar, kinderen, obese patiënten en IC patiënten.

Referentiewaarden

Spiegelafname

Gezien de grote individuele variabiliteit van het sedatieve effect is spiegelbepaling over het algemeen niet zinvol [6;10-13]. In specifieke gevallen kan een spiegelbepaling bij continue infusie of na staken van de behandeling een bijdrage leveren. Zo kan controle van de therapie van het individu bij ernstig zieke patiënten die orgaaninsufficiëntie ontwikkelen of bij langdurige sedatie zinvol zijn. Dit met het oog op het voorkomen van accumulatie van midazolam en het risico op overmatige sedatie. Accumulatie en overmatige sedatie kan ook optreden door stapeling van midazolam bij de combinatie van midazolam en CYP3A4 remmers. Daarnaast kan spiegelbepaling zinvol zijn bij patiënten met neurologische schade bij wie de mate van sedatie niet getoetst kan worden of bij patiënten met nierfalen en een verlengde tijd tot ontwaken uit sedatie. [10;11;13;14].

Interpretatie resultaten

Er is beschreven dat verhoging van plasmaconcentraties van midazolam en de actieve metaboliet 1-hydroxy-midazolam goed correleren met een verhoging van het sedatieve effect [11]. Echter, de grote individuele variabiliteit maakt het lastig om bij een midazolamspiegel de mate van sedatie te voorspellen [6;10-13]. Over het algemeen wordt sedatie bereikt met spiegels tussen 0,1-2,4 mg/L [6;7;13]. Data met betrekking tot sedatie met midazolam bij neonaten zijn beperkt, maar de variatie in de mate van sedatie en de serumspiegels lijkt net zo wisselend als bij volwassenen [10;12]. Oudere patiënten (>70 jaar) hebben significant lagere serumspiegels dan jongere patiënten (<60 jaar) bij eenzelfde mate van sedatie [11;15].

Voor de actieve metaboliet 1-hydroxymidazolam zijn geen referentiegrenzen beschreven. Wel is beschreven dat 1-hydroxymidazolamspiegels ongeveer tweederde bedragen ten opzichte van de midazolamspiegels [2].

1-hydroxymidazolam vertoont ongeveer 60-100% van de potentie van midazolam [7;13;16].

De geconjugeerde 1-hydroxymidazolam vertoont ongeveer 10% van de activiteit van midazolam [7].

Bij nierfunctiestoornissen is beschreven dat patiënten gesedeerd blijven, ondanks subtherapeutische spiegels van midazolam en 1-hydroxymidazolam. Bij deze patiënten bleek de geconjugeerde 1-hydroxymidazolam in hoge concentraties aanwezig in plasma [14;15].

Bij obese patiënten wordt gezien dat het verdelingsvolume toeneemt en dat hierdoor de halfwaardetijd van midazolam toeneemt. Indien geen dosisaanpassing plaats vindt, kan bij staken van midazolam verlengde sedatie optreden door de langere halfwaardetijd [13;15;16].

Gezien de variabiliteit in serumspiegels is een spiegelafname voor midazolam vaak niet zinvol. In specifieke gevallen is het raadzaam om midazolam of (geconjugeerd) 1-hydroxymidazolam te bepalen om het klinisch beeld te verklaren. Zie ook spiegelafname.

Toxiciteit

Zie de monografie voor benzodiazepinen op www.toxicologie.org voor informatie met betrekking tot toxicologie.

Achtergrondinformatie

Na intraveneuze toediening wordt na 15-30 minuten een piekconcentratie bereikt. Midazolam heeft een verdelingsvolume van 0,8-1,7 L/kg [16]. Bij obese patiënten is het verdelingsvolume vergroot tot 2,7L/kg [15]. Bij neonaten is het verdelingsvolume 0,6 L/kg [12] en bij kinderen is het verdelingsvolume gelijk aan volwassenen [10]. De eiwitbinding van midazolam bedraagt 94-98% [16]. Bij een verlaagd albumine nemen de plasmaconcentratie en het verdelingsvolume van midazolam toe [17].

Midazolam wordt omgezet door CYP3A4 naar de actieve metaboliet 1-hydroxymidazolam en de inactieve metabolieten 4-hydroxymidazolam en 1,4-hydroxymidazolam. De hydroxymetabolieten worden vervolgens geconjugeerd door UGT [2;16]. De eliminatiehalfwaardetijd van midazolam bedraagt 1,7-3,5 uur, de eliminatiehalfwaardetijd van 1-hydroxymidazolam bedraagt ca 1 uur [16]. Fragen beschrijft dat leverfunctiestoornissen leiden tot verlengde eliminatietijden ten opzichte van de controlegroep (2,89 vs 1,65 uur) [15]. Nierfunctiestoornissen kunnen door een verlaagd albumine hogere midazolamconcentraties geven [17]. Kinetische parameters van midazolam zijn echter niet veranderd. Door stapeling van geconjugeerde 1-hydroxymetabolieten kan verlengde sedatie optreden [14;15]. Bij neonaten is de halfwaardetijd van midazolam 6-12 uur door onvolgroeide CYP-activiteit [2;8;10;12]. De eliminatie bij ouderen (>60 jaar) en bij obese patiënten is vertraagd ten opzichte van andere patiënten (respectievelijk ongeveer 6 uur en 8 uur) [15]. Bremer et al melden een afname in de klaring en daarmee een toename in plasmaconcentraties van midazolam bij gesedeerde IC patiënten na 4 dagen continue IV toediening. In de 2 weken daaropvolgend nam de klaring weer toe en daalden de plasmaspiegels [11].

Interacties

Midazolam wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. CYP3A4 inhibitoren en inductoren verhogen of verlagen respectievelijk de plasmaconcentraties van midazolam [8;16]. Plasmaconcentraties van IV midazolam kunnen 2-3x verhoogd worden door sterke CYP3A4 inhibitoren. Door het grote first-pass effect na orale toediening van midazolam hebben CYP3A4 inhibitoren een sterkere invloed op plasmaspiegels bij orale toediening dan bij IV toediening [16].

PK parameters

	F (%)	Cl [l/uur/kg]	Vd (l/kg)	t _{1/2} (uur)	% eiwit	Tmax (uur)	Ref.
Volwassenen		0,34-0,54	0,8-1,7	1,7-3,5	94-98	0,25	[16]
IC-patiënten		0,24-0,53	0,9-4,8	3,34-7,7			[15;18]

Neonaten		0,07-0,11	0,6	6-12			[10;12]
Kinderen		0,28-0,92		0,78-2,4			[10]
Ouderen (>60)		0,13-0,36		4,84-7,9			[15]
Obese patiënten			2,7	8,4			[15]

Populatiemodellen

	F	Vd	Kelr (h ⁻¹ /ml/min)	Kelm (uur ⁻¹)	Ka (uur ⁻¹)	Ref.
Volwassenen	0,44 ± 0,17	1,1 ± 0,6 l/kg	0,0022	0,16	3 ± 1	

Literatuur

- Dussy FE, Hamberg C, Briellmann TA. Quantification of benzodiazepines in whole blood and serum. *Int.J.Legal Med.* 2006; 120:323-330.
- Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr.Drug Metab.* 2008; 9:827-844.
- Marin SJ, Coles R, Merrell M, McMillin GA. Quantitation of benzodiazepines in urine, serum, plasma, and meconium by LC-MS-MS. *J.Anal.Toxicol.* 2008; 32:491-498.
- El MA, Staub C. Stability of benzodiazepines in whole blood samples stored at varying temperatures. *J.Pharm.Biomed.Anal.* 2000; 23:1057-1063.
- Li W, Luo S, Smith HT, Tse FL. Simultaneous determination of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Biomed.Chromatogr.* 2007; 21:841-851.
- Oldenhof H, de JM, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin.Pharmacol.Ther.* 1988; 43:263-269.
- Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001; 17:843-862.
- Anoniem. Samenvatting van de productkenmerken (SPC) Dormicum 5mg/ml. 20-11-2008. CBG-MEB. Ref Type: Report
- Anoniem. Monografie Midazolam. In: *Informatorium Medicamentorum 2009* 2009.
- Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin.Pharmacokinet.* 1998; 35:37-47.
- Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schuttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther.Drug Monit.* 2004; 26:643-649.
- Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1994; 56:615-625.
- Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007; 27:389-398.
- Bauer TM, Ritz R, Haberthur C et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet.* 1995; 346:145-147.
- Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin.Ther.* 1997; 19:405-419.
- Oikkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb.Exp.Pharmacol.* 2008;335-360.
- Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1989; 46:537-544.
- Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med.* 1992; 20:1123-1126.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: J.J.M.A. Hendriks, projectapotheker en Y.A. Bijleveld, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, mei 2010.

Bijlage

Revisie