

Farmacokinetiek van midazolam bij gereanimeerde patiënten die gekoeld worden

D.E.T. Bastiaans, E.L. Swart, J.P. van Akkeren, C.H.M. Meerts, V.J. Brenninkmeijer en L.J.J. Derijks

Kernpunten

- Naar de farmacokinetiek van midazolam bij patiënten die behandeld worden met matige hypothermie is weinig onderzoek gedaan.
- In dit onderzoek is geen relatie gevonden tussen lichaamstemperatuur en de farmacokinetische parameters van midazolam.
- Tussen de farmacokinetiek van midazolam bij gereanimeerde en gekoelde patiënten en die van IC-patiënten met een normale lichaamstemperatuur is geen verschil aangetoond.

In 2002 zijn resultaten gepubliceerd van studies waaruit blijkt dat behandeling met matige hypothermie een gunstig effect heeft op mortaliteit en neurologische uitkomst bij patiënten die comateus zijn na reanimatie, volgend op een hartstilstand buiten het ziekenhuis [1, 2]. Sinds die tijd worden op de intensive care (IC) van het Máxima Medisch Centrum patiënten die na reanimatie comateus zijn, gekoeld tot 33 °C. Midazolam wordt hierbij als sedativum gebruikt en atracurium als spierrelaxans, om ongemak te verminderen en te voorkomen dat patiënten gaan rillen. De beoordeling van de sedatie is lastiger bij verslapte patiënten, wat het doseren van midazolam op geleide van effect bemoeilijkt. Weinig is bekend over de farmacokinetiek van midazolam bij patiënten die op deze manier worden behandeld. Fukuoka e.a. beschrijven de kinetiek van midazolam bij patiënten met hersenletsel die worden behandeld met matige hypothermie [3]. Bij continue toediening van midazolam werd een bifasische verandering van de midazolamconcentratie waargenomen tijdens de opwarmfase van enkele dagen. Van metabolieten van midazolam werden geen concentraties bepaald. Verder werden geen gegevens verzameld na staken van midazolam.

De behandeling die wij toepassen bestaat uit een kortere koelingsperiode en een kortere opwarmfase. Daarnaast is het van belang meer te weten over de concentratie van twee metabolieten: 1-hydroxymidazolam en 1-hydroxymidazolamglucuronide. Bij sommige patiëntgroepen kan door cumulatie van deze metabolieten een verlengd sedatief effect ontstaan [4-6].

Dit onderzoek heeft als doel de farmacokinetiek van midazolam te beschrijven bij patiënten die gereanimeerd zijn en gedurende 24 uur worden gekoeld, en te bekijken of deze verschilt van de farmacokinetiek van midazolam bij IC-patiënten met een normale lichaamstemperatuur.

Methoden

Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Máxima Medisch Centrum. De wettelijke

Abstract

Pharmacokinetics of midazolam in hypothermic patients after resuscitation

Objective

To investigate the pharmacokinetics of midazolam in patients who remain comatose after resuscitation and who are treated with moderate hypothermia.

Design

Prospective, non-randomized, observational cohort study.

Methods

The study population consisted of 9 patients treated with hypothermia after resuscitation, and 8 non-resuscitated ICU patients. Both groups were treated with midazolam as a sedative. Concentrations of midazolam and metabolites were determined at different times, and body temperature was measured. NONMEM was used to analyse the data.

Results and conclusion

The pharmacokinetic parameters of the investigated groups are not significantly different. In the covariate analysis, body temperature did not significantly improve the model. Based on these results, no dose adjustments have to be made in the first 24 hours of hypothermic treatment in resuscitated patients compared to normothermic ICU patients.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(5):110-113

vertegenwoordigers van de patiënten gaven schriftelijk *informed consent*. Het betreft een prospectief, niet gerandomiseerd, observationeel cohortonderzoek.

In aanmerking voor inclusie kwamen patiënten met een leeftijd van 18-85 jaar die volgens het postreanimatieprotocol werden behandeld. De groep controlepatiënten bestond uit niet-gereanimeerde IC-patiënten die niet gekoeld werden en gedurende 24-120 uur gesedeerd werden met midazolam. Als exclusiecriteria golden: zwangerschap, verwacht overlijden voor het einde van het onderzoek, preëxistent leverfalen of nierfalen, gebruik van geneesmiddelen die een klinisch relevante interactie geven met midazolam, ontbreken van een continue toegangsweg tot de bloedbaan voor bloedafname, neurotrauma, tetanus. Na inclusie werden patiënten alsnog geëxcludeerd wanneer zij langer dan 72 uur een lichaamstemperatuur < 36,0 °C hadden of een indicatie hadden voor toediening van midazolam als anti-epilepticum langer dan 24 uur na bereiken van een normale lichaamstemperatuur.

Gereanimeerde patiënten werden volgens protocol gekoeld tot een lichaamstemperatuur van circa 33 °C. Bij start werden bolusinjecties midazolam en atracurium gegeven, gevolgd door continue infusie.

Tabel 1Patiëntkarakteristieken (gemiddelde \pm SD)

	Hypotherme groep (n = 9)	Controlegroep (n = 8)
Man/vrouw Δ	9/0	4/4
Leeftijd (jaar)	68,9 (\pm 7,7)	73,6 (\pm 5,5)
APACHE II bij opname op de IC Δ	25,3 (\pm 2,9)	20,3 (\pm 6,9)
APACHE II bij opname op de IC zonder Glasgow-comascore	14,0 (\pm 3,0)	18,0 (\pm 8,0)
Glasgow-comascore bij opname op de IC Δ	4,2 (\pm 1,3)	12,8 (\pm 2,7)
Body mass index (kg/m ²)	25,9 (\pm 1,9)	24,1 (\pm 4,4)
Duur midazolamtoediening (h)	36,7 (\pm 4,1)	40,7 (\pm 19,7)
Toegediende hoeveelheid midazolam (mg) Δ	306 (\pm 56,6)	132 (\pm 116,2)
Lichaamstemperatuur ($^{\circ}$ C)	35,4 (spreiding 32,0-38,5)	37,7 (spreiding 36,1-39,8)
MDRD (ml/min)	70 (\pm 20)	100 (\pm 48)
Albumine (g/l) Δ	33 (\pm 6)	25 (\pm 8)
Alkalische fosfatase (E/l)	100 (\pm 50)	80 (\pm 39)
Gammaglutamyltransferase (E/l)	105 (\pm 62)	159 (\pm 153)
Aspartaataminotransferase (E/l)	93 (\pm 94)	123 (\pm 251)
Alanineaminotransferase (E/l)	73 (\pm 64)	217 (\pm 503)

 Δ p < 0,05APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MDRD: *modified diet in renal disease*

De dosering midazolam werd aangepast om de gewenste diepte van sedatie te behouden. 24 uur nadat was gestart met koelen, werden de patiënten langzaam opgewarmd tot normale lichaamstemperatuur. Bij een lichaamstemperatuur van 35 $^{\circ}$ C werd de toediening van midazolam en atracurium gestaakt. De patiënten in de controlegroep kregen midazolam toegediend via continue infusie. De dosering en de duur waren afhankelijk van de ernst van de ziekte en de gewenste diepte van sedatie.

Op verschillende tijdstippen werden bloedmonsters afgenomen. Op het moment van bloedafname werd de rectale lichaamstemperatuur gemeten. Met behulp van een gevalideerde HPLC-methode werden de concentraties van midazolam, 1-hydroxymidazolam en 1-hydroxymidazolamglucuronide bepaald [7].

De gegevensanalyse vond plaats met *non-linear mixed effect modelling* (NONMEM). Voor beide groepen werd de ontwikkeling van het farmacokinetisch model als volgt uitgevoerd:

- keuze van het model zonder covariaten, uitgaande van een log-normale verdeling;
- covariatenanalyse, waarbij de invloed van de lichaamstemperatuur als mogelijke covariaat wordt onderzocht;
- testen van het uiteindelijke model met en zonder de lichaamstemperatuur als covariaat;
- keuze van het foutenmodel.

Voor de beoordeling van een model is uitgegaan van de via NONMEM berekende *goodness of fit*. Deze werd als significant ($p < 0,001$) beschouwd als er een afname was van minimaal 10,8 punten in de *objective function* ($-2 \cdot \log$ *likelihood*) per geïntroduceerde parameter. Tevens werden de gewogen residuele waarden geëvalueerd. De mediane gewogen residuele waarde is een maat voor de bias van het model, de mediane absolute gewogen residuele waarde een maat voor de precisie van het model. Tot slot werd de voorspellende waarde van het model getoetst. Vanwege het kleine patiëntenaantal is gekozen voor *cross validation* met behulp van de $n - 1$ Jackknife-methode.

Resultaten

Voor opname in het onderzoek zijn 16 gereanimeerde patiënten (hypotherme groep) en 15 niet-gereanimeerde patiënten (controlegroep) gescreend. 5 patiënten voldeden niet aan de inclusiecriteria en 9 patiënten zijn in een later stadium alsnog geëxcludeerd omdat te veel werd afgeweken van het onderzoeksprotocol. Uiteindelijk bestond de studiepopulatie uit 9 patiënten in de hypotherme groep en 8 patiënten in de controlegroep. Voor de patiëntkarakteristieken wordt verwezen naar tabel 1.

De gemeten plasmaconcentraties variëren van minder dan 5 ng/ml tot 1369 ng/ml voor midazolam, minder dan 5 ng/ml tot 160 ng/ml

Tabel 2

Geschatte farmacokinetische parameters voor midazolam in het tweecompartimentenmodel

Parameter	Hypotherme groep geschatte waarde	CV (%)	Controlegroep geschatte waarde	CV (%)
Geschatte parameters				
• CL (l/uur)	12,6	12	14,2	60
• V_1 (l)	19,1	92	15,7	84
• V_2 (l)	108	47	171	36
• Q (l/uur)	18,4	68	25,6	35
Proportionele residuele fout (%)	18		17	
Residuele fout (ng/ml)	7		8	
Voorspellende waarde				
• MDWR (%)	-0,29		-0,67	
• MDAWR (%)	7,49		4,76	
• Objective function (-2·log likelihood)	-673,6		-704,4	

CV: variatiecoëfficiënt; CL: klaring; V_1 : centraal verdelingsvolume; V_2 : perifere verdelingsvolume; Q: intercompartimentele klaring; MDWR: mediane gewogen residuele waarde; MDAWR: mediane absolute gewogen residuele waarde

voor 1-hydroxymidazolam en minder dan 5 ng/ml tot 3661 ng/ml voor 1-hydroxymidazolamglucuronide. Bij 6,9 % van de monsters is de concentratie 1-hydroxymidazolam hoger dan 100 ng/ml, met een ratio 1-hydroxymidazolam/midazolam tussen 0,17 en 0,22. Bij 5,3 % van de monsters is de concentratie 1-hydroxymidazolamglucuronide hoger dan 1000 ng/ml, met een ratio 1-hydroxymidazolamglucuronide/midazolam tussen 1,7 en 5,3.

De farmacokinetiek van midazolam wordt het best beschreven met een tweecompartimentenmodel. Bij de covariatenanalyse werd de lichaamstemperatuur als covariaat onderzocht op de klaring en de intercompartimentele klaring, waarbij de bijdrage zowel proportioneel als additief kon zijn. Inclusie van de lichaamstemperatuur zorgde in geen van de gevallen voor een significante verbetering van het model. De intra-individuele residuele fout wordt het best beschreven door een gecombineerd proportioneel-additief model. De gevonden intra-individuele residuele fout is 18 % ± 7 ng/ml. Voor de gevonden waarden van het farmacokinetisch model wordt verwezen naar tabel 2.

In de validatie van het model met behulp van de $n - 1$ Jackknife-methode, geeft het weglaten van gegevens van afzonderlijke patiënten uit de dataset geen verandering van de farmacokinetische parameters van meer dan 20 %.

Beschouwing

Het berekende farmacokinetische model voor de hypotherme groep verschilt niet significant van het model van de controlegroep. De patiëntkarakteristieken van de verschillende groepen zijn op een aantal punten niet vergelijkbaar.

De hypotherme groep bestaat uit alleen mannelijke patiënten. In een vorige studie was het geslacht echter geen significante covariaat voor de farmacokinetische parameters van midazolam [5]. Ook de albumineconcentratie, die significant verschilt tussen beide groepen, was in het vorige onderzoek geen significante covariaat.

Bovendien hebben Chen e.a. geen significant verschil in klaring van intraveneus toegediende midazolam gevonden tussen mannen en vrouwen [8]. We verwachten in onze populatie dan ook geen significante invloed van het geslacht en de albumineconcentratie op de farmacokinetische parameters van midazolam.

De Glasgow-comascores en de APACHE-II-scores verschillen, wat kan worden verklaard door de comateuze toestand van de gereanimeerde patiënten. De APACHE-II-scores zijn echter wel vergelijkbaar wanneer de Glasgow-comascore buiten beschouwing wordt gelaten. In de hypotherme groep is de toegediende hoeveelheid midazolam groter dan in de controlegroep. Dit was ook de verwachting, omdat bij de hypotherme behandeling een diepere sedatie gewenst is in vergelijking met een 'normale' intensivere behandeling. De gemeten midazolamconcentraties bevinden zich echter niet in het gebied waar mogelijk verzadigingskinetiek optreedt [9].

De metabolieten 1-hydroxymidazolam en 1-hydroxymidazolamglucuronide zijn farmacologisch minder actief dan midazolam. De affiniteit van 1-hydroxymidazolam en 1-hydroxymidazolamglucuronide voor de benzodiazepinereceptor is ongeveer 50 % respectievelijk 10 % van die van midazolam [4]. De bijdrage aan het sedatieve effect wordt bij geen van de patiënten als klinisch relevant beschouwd, gezien de gemeten concentraties en de geringe bijdrage van de metabolieten aan het totale sedatieve effect.

Andere onderzoekers vonden verschillen tussen de farmacokinetische parameters van midazolam bij patiënten met hersenletsel die gedurende enkele dagen behandeld werden met hypothermie en patiënten die niet werden behandeld met hypothermie [3]. Gebaseerd op een beperkt aantal gemeten plasmaconcentraties van midazolam vonden zij dat in de eerste 48 uur van de behandeling met midazolam geen significante verandering optrad in de farmacokinetiek. Gegevens afkomstig uit onze studie ondersteunen deze resultaten. Hiermee wordt bevestigd dat de farmacokinetiek van midazolam niet wordt beïnvloed door de lichaamstemperatuur bij

patiënten die korter dan 48 uur (in dit geval 24 uur) worden behandeld met matige hypothermie. Een mogelijke verklaring voor de onveranderde farmacokinetiek van midazolam gedurende de eerste 24 uur van hypothermie, zou kunnen zijn dat er in deze periode nog voldoende reservecapaciteit van lever en nieren is.

Conclusie

In dit onderzoek is geen relatie gevonden tussen de lichaamstemperatuur en de farmacokinetische parameters van midazolam bij gereanimeerde patiënten die worden behandeld met matige hypothermie. Er kan geen verschil in farmacokinetiek van midazolam worden aangetoond in de eerste 24 uur van een matig-hypotherme behandeling van gereanimeerde patiënten vergeleken met patiënten op de IC met een normale lichaamstemperatuur. Op basis van deze resultaten concluderen we dat geen aanpassing van de dosering van midazolam nodig is bij deze patiëntgroep.

D.E.T. Bastiaans, V.J. Brenninkmeijer, L.J.J. Derijks: Apotheek; J.P. van Akkeren, C.H.M. Meerts: Intensive Care, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven. E.L. Swart: Apotheek, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam. Correspondentie: mevr. drs. D.E.T. Bastiaans, d.bastiaans@lzl.nl.

Deze bijdrage is gebaseerd op de registratielezing van D.E.T. Bastiaans. Voor de uitvoering van dit onderzoek is veel dank verschuldigd aan de verpleegkundigen en artsen van de afdeling Intensive Care en de analisten van het laboratorium van de apotheek, de patiënten en hun vertegenwoordigers en aan Floortje van Nooten en Alwin Huitema voor de gegevensanalyse.

LITERATUUR

- 1 Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-63.
- 2 Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-56.
- 3 Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T, et al. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation.* 2004;60(2):225-30.
- 4 Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet.* 1995;346:145-7.
- 5 Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, et al. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):135-45.
- 6 van Rossen R, Trumpie H. Onverklaarbare midazolamcoma's mogelijk verklaard. *Extract.* 1996(1):9-11.
- 7 Vletter AA, Burm AGL, Breimer LTM, et al. High-performance liquid chromatographic assay to determine midazolam and flumazenil simultaneously in human plasma. *J Chromatogr.* 1990;530:177-85.
- 8 Chen M, Ma L, Drusano GL, et al. Sex differences in CYP3A activity using intravenous and oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(5):531-8.
- 9 Mc Donnell CG, Shorten G, van Pelt FN. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the metabolism of midazolam by cytochrome P450 in vitro. *Anaesthesia.* 2005;60(8):747-53.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Suiker maakt niet depressief, diabetes wel

Anne Leendertse

Mirjam Knol concludeerde in haar onderzoek dat diabetespatiënten meer depressieve symptomen hebben terwijl patiënten met een verhoogde glucosewaarde die niet met diabetes gediagnosticeerd zijn, geen verhoogd risico hebben op depressieve symptomen. Bij een kleine 5000 meerderjarige inwoners van Leidsche Rijn te Utrecht, onderzocht zij de relatie tussen diabetes en depressie met behulp van vragenlijsten, een nuchtere glucosewaarde en de mogelijke diagnose diabetes mellitus. Deze mensen werden ingedeeld in vier groepen op basis van hun glucosewaarde: normaal glucose (< 5,6 mmol/l; n = 3853), gestoord glucose (≥ 5,6 mmol/l en < 7,0 mmol/l; n = 732), niet-onderkende diabetes (≥ 7,0 mmol/l; n = 58) en gediagnosticeerde diabetes (n = 104). 19,3 % van de participanten werd geclassificeerd als depressief door de score van de ingevulde vragenlijst (SCL-90) of door antidepressivagebruik (ongeacht hun score).

Gediagnosticeerde diabetespatiënten hadden een 1,7 keer zo hoog risico op depressieve symptomen als personen met een normale glucosewaarde [odds ratio (OR) 1,70; 95%-betrouwbaarheidsinterval

(BI95) 1,07-2,70; gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en opleidingsniveau]. Na correctie voor het aantal chronische aandoeningen blijft het risico verhoogd maar is het effect niet meer significant (OR 1,36; BI95 0,83-2,23). Een deel van het effect kan dus verklaard worden door de meerdere comorbiditeiten van diabetespatiënten. Het lijkt erop dat een verhoogde glucosewaarde op zichzelf geen effect heeft op de gemoedstoestand (gestoord glucose: OR 0,99; niet-gediagnosticeerd: OR 0,86) maar dat de wetenschap diabetes mellitus te hebben wel de stemming kan beïnvloeden. Helaas kan er in dit onderzoek geen onderscheid gemaakt worden tussen oorzaak en gevolg van de diagnose.

Knol MJ, Heerdink ER, Egberts AC, Geerlings MI, Gorter KJ, Numans ME, Grobbee DE, Klungel OH, Burger H. Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes. *Psychosom Med.* 2007;69:300-5.