

Clcr = creatinineklaring, Vd = verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Bouton V ea. Influence of acute renal failure on FPIA rapid serum assay of midazolam and its main metabolite. Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35(11):531-8.	3	Van 28 IC-patiënten met normale of subnormale nierfunctie (groep 1) en 24 IC-patiënten met acuut nierfalen (groep 2) die midazolam i.v. kregen, werden midazolam, α 1-hydroxymidazolam en geconjugueerd α 1-hydroxymidazolam in het bloed geanalyseerd met HPLC en FPIA. De gemiddelde concentratie geconjugueerd α 1-hydroxymidazolam in groep 2 was 10x zo hoog als in groep 1. In beide groepen was ratio α 1-hydroxymidazolam : midazolam (0.29 ± 0.27 resp. 0.45 ± 0.64) hoger dan eerder gemeld bij gezonde vrijwilligers (0.10).	
Driessen JJ ea. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. Acta Anaesthesiologica Belgica 1991;42:149-55.	3	39 IC-patiënten: 6 met "acute renal failure (ARF)" (Clcr < 25 ml/min, gem 3.6 ± 2.7 ml/min, 2 patiënten op peritoneaal dialyse) en 33 patiënten met Clcr > 25 ml/min (controlegroep). Alle patiënten kregen een oplaaddosis van 5 mg en daarna continue infusie van 5-15 mg/uur. $t_{1/2}$ van midazolam en het glucuronide waren verlengd bij de patiënten met ARF in vergelijking met de controlegroep (13.2 ± 3.0 uur vs 7.6 ± 0.9 uur voor midazolam en >25 uur vs 11.9 ± 0.7 uur voor het glucuronide). Er waren grote interindividuele verschillen.	"ARF mainly impairs the renal excretion of 1-hydroxymethylmidazolam glucuronide. Since this metabolite has only very slight activity, this will have minimal pharmacodynamic influence. However, the longer $t_{1/2}$ of midazolam in patients with ARF suggests that prolonged sedative effects may occur after cessation of infusion. Therefore regular reassessment of sedation and appropriate adaptation of the infusion rate of midazolam are recommended."

Overig	Opmerkingen
SPC Dormicum 2-12-2002.	De eliminatiehalfwaardetijd bij chronisch verminderde nierfunctie is hetzelfde als die bij gezonde vrijwilligers. Patiënten met chronische nierinsufficiëntie vereisen lagere dosering en moeten continu gecontroleerd worden op vroege tekenen van veranderingen van vitale functies.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: actie Nee ipv actie Ja is akkoord. A priori hoeft de dosering niet te worden aangepast maar gedurende de therapie dient rekening te worden gehouden met een toename van het effect.
- Werkgroep 26-9-2006: hoewel het wordt gedoseerd op geleide van het effect, is het wel gewenst de zorgverlener alert te maken op de mogelijke cumulatie van de metaboliet.

Clcr < 10 ml/min:

- Vinik HR ea. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. Anesthesiology 1983;59:390-4. 15 patiënten met chronisch nierfalen (Clcr 5.5 ± 4.7 ml/min) kregen midazolam 0.2 mg/kg i.v. in 15 sec. Allen, behalve één, verloren bewustzijn in 22-100 sec. (gem. 55 ± 26 sec.). Dat is sneller dan in een eerdere studie bij 10 gezonde vrijwilligers (80 ± 8.6 sec.) Patiënten kwamen 6-105 min. (gem. 53 ± 32 min.) na toediening bij bewustzijn. Dat duurt aanzienlijk langer dan bij eerdere studie met gezonde vrijwilligers die 0.15 mg/kg kregen (gem. 4 min, range 3-6 min). Resultaten vergeleken met 15 gezonde vrijwilligers, gematched op leeftijd, geslacht en lichaamsmaat die 5 mg midazolam i.v. in 10 min. kregen. Significant grotere vrije plasma fractie ($6.5\% \pm 0.7$ vergeleken met $3.9\% \pm 0.1$), Vd totaal midazolam (3.8 ± 0.3 vs. 2.2 ± 0.2 l/kg) en Cl totaal midazolam (11.4 ± 1.6 vs. 6.7 ± 0.9 ml/min/kg) bij patiënten met nierfalen vergeleken met gezonde vrijwilligers. Vd en Clcr ongebonden midazolam echter niet verschillend en $t_{1/2}$ eliminatie bijna identiek in beide groepen. Conclusie auteurs: chronisch nierfalen beïnvloedt niet de verdeling, eliminatie of klaring van ongebonden midazolam.

Verschillen in farmacodynamische profiel, zo deze bestaan, zijn daarom waarschijnlijk toe te schrijven aan verschillen in gevoeligheid.

Gezien de grotere vrije fractie is langzamere infusie mogelijk aan te bevelen.

Eerdere abstracts die over dezelfde studie lijken te gaan:

- Vinik HR ea. Pharmacokinetics of midazolam in renal failure patients (abstract). Anesthesiology 1982;57(S3A):A366.
- Vinik R ea. Midazolam induction and emergence in renal failure patients (abstract). Anesthesiology 1981;55(3A):A262.

(In eerste publicatie concludeerden auteurs: Gezien de daling van de klaring van de vrije fractie en verlengde slaaptijd mogelijk verlaging midazolamdosering bij patiënten met chronisch nierfalen nodig.)

- Bauer TM ea. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. Lancet 1995;346(July 15):145-7. 1 patiënt met ernstig nierfalen hield na stoppen met midazolam onverwacht lang verminderd bewustzijn. Toen na 5 dagen flumazenil werd toegediend, kwam hij onmiddellijk weer bij bewustzijn. In serum werden veel conjugaten aangetroffen maar geen ongeconjugeerde midazolam of α -hydroxymidazolam.

Daarna werden 4 patiënten met ernstig nierfalen ($\text{Clcr} < 10 \text{ ml/min}$) die na toediening van midazolam 3 dagen na stoppen met alle sedativa nog verminderd bewustzijn hadden zonder aanwijsbare oorzaak, prospectief onderzocht met zoutoplossing als placebo gevolgd door flumazenil. Bij zoutoplossing geen reactie maar bij flumazenil wel binnen 2 minuten. In alle gevallen hoge concentraties geconjugerd α -hydroxymidazolam in serum. Bij 3 personen geen detecteerbaar ongeconjugerd midazolam of α -hydroxymidazolam, bij 4^e wel detecteerbaar maar onder sedatieve concentratie.

Alle drie de verbindingen *in vitro* binding met de benzodiazepine-receptor (concentratie nodig voor 50% verdringing flumazenil door midazolam., α -hydroxymidazolam. resp. geconjugerd α -hydroxymidazolam: 2.7, 4.2, 30.6 nmol/l).

- Bolon M ea. Midazolam disposition in patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. J Clin Pharmacol 2001;41:959-62. Bij 3 intensive care patiënten ($\text{Clcr} < 10 \text{ ml/min}$) werd midazolam niet efficiënt verwijderd met continue venoneveuze hemodialyse. Ongeveer de helft van 1-hydroxymidazolam glucuronide werd verwijderd. Midazolam was toegediend in een bolus dosis van 0.1 mg/kg, gevolgd door infusie van 0.05 mg/uur.
- Calvo R ea. The influence of renal failure on the kinetics of intravenous midazolam: an "in vitro" and "in vivo" study. Res Comm in Chem Path and Pharm 1992;78:311-20. Een oplossing met een uiteindelijke concentratie van 0.32 $\mu\text{g/ml}$ werd toegevoegd aan serum van 20 gezonde personen en van 20 dialysepatiënten. De vrije fractie midazolam in patiënten was hoger (5.17 $\pm$ 0.30% vs 2.52 $\pm$ 0.15%). In een studie met konijnen werd gevonden dat de concentratie vrij midazolam hoger was bij konijnen met een verminderde nierfunctie. Ook waren concentraties midazolam in verschillende delen van de hersenen bij deze groep verhoogd.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	-	9 mei 2017