

Midazolam (Dormicum) vid terminal oro och agitation

Sistahandsalternativ i palliativ vård

Terminal oro och agitation är ett plågsamt tillstånd för patient, anhöriga och personal. Många gånger finns en åtgärdbar orsak såsom infektion, smärta, syrebrist, läkemedelspåverkan, förstoppning eller stökig miljö. Om läkemedel behövs skall i första hand ett neuroleptikum med liten antikolinerg effekt prövas. Midazolam är ett omdiskuterat sistahandsalternativ, som dock i de flesta fall kan erbjuda god symtomlindring, även utan kraftig sedering. Målet bör alltid vara att patienten skall bibehålla förmågan att kommunicera. Vid andra symptom än oro och agitation i den palliativa vården saknas väsentligen vetenskaplig dokumentation om midazolam.

Inom den palliativa vården används ibland midazolam okritiskt i form av kontinuerlig tillförsel. I den tongivande läroboken, Oxford textbook of palliative medicine [1], diskuteras midazolam vid tillstånd såsom ångest, säromläggning, dyspné, hicka och status epilepticus, men då oftast som tillfällig engångsinjektion. Det enda tillstånd där det finns riklig vetenskaplig dokumentation för kontinuerlig tillförsel är terminal oro, varför vår artikel fokuserar på denna indikation.

Många åtgärdbara faktorer vid terminal oro och agitation

Patienter i livets slutskede kan drabbas av förvirring i kombination med ter-

Författare

MARIA JAKOBSSON

överläkare, verksamhetschef, LAH/
Linnéa-enheten

PETER STRANG

professor, Palliativa Forskningsenheten, Universitetet i Linköping;
Vrinnevisjukhuset, Norrköping.

minal oro eller agitation, dvs kraftig psykisk och motorisk oro/ångest. Definitionsmässigt rör det sig enligt den psykiatriska diagnosmanualen DSM IV om en konfusion eller, med modern terminologi, ett delirium, som karakteriseras av akut debut, psykomotorisk oro, påverkat medvetande, förvirring, perceptionsstörningar, sömnstörningar samt ibland hallucinationer. Tillståndet, som är plågsamt för patient, anhöriga och personal, kan innebära diagnostiska och behandlingsmässiga svårigheter.

En första åtgärd är att utesluta organiska orsaker såsom smärta, urinretention, infektion, feber, illamående, andnöd, hjärtsvikt, förstoppning m m. Andra åtgärdbara faktorer som kan utlösa terminal oro är exempelvis förflyttning från invand miljö, ovana ljud i stökig miljö, felaktig rumstemperatur eller obekvämsäng.

Terminal agitation kan också vara läkemedelsutlöst. Till riskpreparaten räknas samtliga medel med antikolinerg effekt, men även preparat med andra verkningsmekanismer, t ex icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och blodtryckssänkande medel. Allmänna åtgärder såsom tillgång till lugn miljö, få och för patienten kända vårdare, nattlampa, samtal och information, insättning av febernedsättande medel, kvarkateter (KAD) och adekvat analgetika kan ibland bryta oron. Elektrolytrubbningar, metabolisk encefalopati, paraneoplastiskt syndrom och tumörtotoxicitet är andra orsaker som kan förklara tillståndet men som det inte är möjligt att fullständigt korrigera i den terminala situationen.

Om patientens konfusoriska tillstånd består trots ovan nämnda åtgärder bör någon form av neuroleptika, t ex haloperidol (Haldol) eller risperidon (Rispedal) prövas. Relativt begränsad klinisk erfarenhet finns med risperidon, som dock har betydligt mindre antikolinerg effekt och färre besvärande biefekter än haloperidol och därmed större chans att ge effekt på det deliriösa tillståndet.

Vid behov av snabb sedering kan klometiazol (Heminevrin) också prövas liksom bensodiazepiner i kombination med haloperidol. Däremot kan bensodi-

Tidigare artiklar i serien publicerades i nr 1-2, 4, 5, 9, 10, 12 och 14/99.

azepiner som enda medel öka risken för konfusion.

Om man trots detta inte lyckas häva patientens agiterade och ångestladdade tillstånd finns idag stöd i den internationella palliativa litteraturen för subkutan administrering av midazolam (Dormicum) [2].

Egenskaper och farmakokinetik

Midazolam är ett vattenlösligt kortverkande bensodiazepinderivat med sedativa, hypnotiska, antikongulsiva, muskelrelaxerande och ångestdämpande egenskaper. Den normala transmissionen av signalsubstansen gammaaminosmörtsyra (GABA) i CNS via de specifika bensodiazepinreceptorerna förstärks av midazolam. Spinala synaptiska reflexer medierar den muskelrelaxerande effekten. Midazolam inducerar inte analgesi, men ger efter intermitterande injektion anterograd amnesi under någon timme.

Intramuskulär injektion eller långvarig kontinuerlig subkutan infusion ger inga problem med smärta eller inflammation i vävnaden.

Midazolam är till 96 procent bundet till plasmaproteiner och elimineras huvudsakligen via levern. Huvudmetaboliten alfa-hydroximidazolam utsöndras till 70-90 procent via urinen inom 24

timmar. Halveringstiden i plasma efter en intravenös engångsinjektion är 1,5–3,5 timmar, men den förlängs kraftigt vid kontinuerlig intravenös infusion och kan då variera mellan 4 och 12 timmar. Ytterligare förlängd halveringstid kan också förekomma hos äldre och överviktiga patienter, liksom vid hjärt- och njurinsufficiens. Den kliniska effekten korrelerar inte direkt till nivån i plasma [3].

Farmakokinetiska studier efter intermittent eller kontinuerlig subkutan administrering saknas i litteraturen.

Bleasel och medarbetare publicerade 1994 data om plasmakoncentrationer av midazolam i »steady state» vid kontinuerlig subkutan infusion. Man konstaterade att den interindividuella variationen är stor och beräknade en relativ biotillgänglighet på 40 procent vid subkutan administrering jämfört med en systemisk biotillgänglighet mellan 40 och 100 procent efter en intramuskulär injektion. Någon doskorrektions för kroppsvikt gjordes inte [4].

På basen av farmakokinetiska studier föreligger för närvarande inte några säkra rekommendationer om standarddosering av midazolam i palliativ vård. Det krävs alltid individuell uttitring av effektiv dos i relation till önskad effekt.

Indikationer för midazolam i palliativ vård

Midazolam har traditionellt använts inom anesthesiologin som sederande medel i samband med korta ingrepp och vid induktion av anestesi.

Sedan slutet av 1980-talet finns i litteraturen stöd också för att använda midazolam i den palliativa vården, både i samband med oro/ångest och terminal agitation och som sederande medel vid terminala katastrofer som stora blödningar eller plötslig andnöd.

Den första rapporten om användningen av midazolam i den palliativa vården kom 1988, då DeSousa och Jenson rapporterade om elva patienter som under sin sista levnadstid på hospis hade fått god lindring av symtomen terminal oro och andnöd med hjälp av kontinuerlig subkutan infusion av midazolam [5].

Enligt litteraturen är det relativt litet behov av och begränsat användningsområde för midazolam i palliativ vård, vilket också stämmer med vår kliniska erfarenhet. I en insändare bedömde Gremaud och Zulian att behov av midazolam i det terminala sjukdomsskedet förelåg hos 1,5 procent av alla patienter i palliativ vård under en tidsperiod på ca två år [6]. I andra studier har behovet av midazolam för behandling av terminal oro och agitation bedömts föreligga hos 3–7 procent [7, 8].

Dosering och administrering – stor försiktighet krävs

I den traditionella anesthesiologin administreras midazolam nästan uteslutande intravenöst. I den palliativa vården har subkutan administration via intermittenta injektioner eller kontinuerlig infusion blivit det gängse sättet att ge medlet. Detta har gjort det möjligt att använda midazolam både vid palliativa vårdenheter/hospis och i den avancerade hemsjukvården.

Den i Fass rekommenderade intravenösa dosen för sedering i samband med korta ingrepp på äldre patienter är en initial dos på 1–1,5 mg intravenöst under två till tre minuter. Sederingen kan därefter spädas på med 0,5–1 mg vid behov intermittent, upp till en total dos på maximalt 3,5 mg.

Dosreduktion och försiktighet bör iaktas vid nedsatt hjärt-, lung-, lever- eller njurfunktion. Vidare bör dosen reduceras hos hypovolemiska patienter samt vid kombination med opioider. Eftersom de flesta patienter i palliativ vård har nedsatt organfunktion och ofta står på starka opioider bör allmän försiktighet iaktas. Vi vill därför rekommendera att man till palliativa patienter generellt vid dessa indikationer använder den dosering som rekommenderas till den äldre patientgruppen.

Individuell dositering måste alltid göras

Vid en genomgång av litteraturen finner man inga enhetliga rekommendationer om dosering av midazolam för behandling av terminal oro och agitation. Den effektiva dosen varierar kraftigt, och en individuell dositering mot bakgrund av patientens symtom och önskad effekt måste alltid göras. Midazolam bör om möjligt doseras så att oro och ångest kontrolleras med patienten i vaket och kommunicerbart tillstånd.

I en studie av Bottomley och Hanks kunde 22 av 23 patienter med terminal oro och agitation ges god symtomkontroll med hjälp av kontinuerlig subkutan infusion av midazolam. Den initiala dosen varierade mellan 0,4 och 0,8 mg/timme, och dosen ökades successivt till en maximal medeldos på 2,9 mg/timme, med en variation mellan 0,2 och 8,3 mg/timme. I andra studier finner man liknande dosintervall och en stor interindividuell variabilitet [2].

Intensiv övervakning

Kliniskt har man använt rekommendationen att starta behandlingen med en bolusinjektion på 2,5–5 mg midazolam subkutant, och därefter inleda den kontinuerliga infusionen med en dos på mellan 0,5 och 1,0 mg/timme. Detta stämmer väl med våra egna erfarenheter. En intensiv övervakning av behand-

lingens effekt (eller avsaknad av effekt) är av stor vikt initialt för att en optimal dos och därmed symtomlindring skall kunna uppnås så snabbt som möjligt. Detta genomförs smidigast genom administrering av bolusdoser och kontinuerlig justering av grunddosen i relation till dessa.

För att minska agitationen och oron, utan att sedera mer än nödvändigt, kan en lägre dos användas dagtid och en högre dos nattetid. En viss toleransutveckling kan ses hos patienter som behandlas under längre tid. Då får dosen titreras uppåt så att effekten bibehålls.

Ordnation av midazolam och dositering bör göras av läkare med lång erfarenhet av palliativ vård. Behandlingen kan ges både i slutet vård och inom ramen för avancerad hemsjukvård.

Biverkningar och andra problem

I litteraturen har beskrivits dödsfall på grund av andningsdepression och kardiovaskulära komplikationer, vilka direkt har relaterats till intravenös och/eller intramuskulär administrering av midazolam. Sådana komplikationer har inte redovisats vid varken intermittent eller kontinuerlig subkutan administrering av midazolam. En relativt överdosering kan dock, oavsett administrationsväg, innebära andningsdepression och därmed kolsyreretention, som kan utlösa akut lungödem. Den individuella variationen i effekt kräver därför noggrann dosanpassning. Midazolams effekt kan vid behov fullständigt och snabbt upphävas med hjälp av antidoten flumazenil (Lanexat).

Mycket få problem med hud- och vävnadsirritation har rapporterats trots ibland långvarig behandling med midazolam. I samband med intravenös och intramuskulär injektion är den vanligaste bieffekten illamående, vilket kan uppträda hos ca 9 procent. Detta förekommer mer sällan vid subkutan administrering.

Varning för interaktioner

Midazolam är blandbart med flera läkemedel. Det används ofta i kombination med morfin i blandad lösning för kontinuerlig subkutan infusion i det långt framskridna palliativa skedet. Full blandbarhet föreligger också med metoklopramid, haloperidol och prometazin. Dexametason och ranitidin är enligt litteraturen inte kompatibla med midazolam och bör inte förekomma i samma läkemedelsblandning [9].

För att undvika interaktion bör kombinationer med de vanliga svampmedicinerna flukonazol, itraconazol och ketokonazol inte användas. Interaktion förekommer också med cimetidin, och dosanpassning kan krävas vid samtidig

behandling med erytromycin och verapamil. Värt att notera är också att midazolam eventuellt kan potentiella effekten av analgetika, anxiolytika, sedativa, antidepressiva och neuroleptika.

Sammanfattning

Bakom terminal oro och agitation finns många gånger en behandlingsbar fysisk orsak, läkemedelsbiverkning eller en olämplig, orolig miljö. Enkla adekvata åtgärder kan därvid vara tillräckligt för att minska eller häva patientens oro. Om läkemedel krävs, bör man sträva efter att välja preparat som är föga blodtryckssänkande och har liten antikolinerg effekt. Ett neuroleptikum där aktuell demensforskning gett goda resultat vid förvirring med agitation är risperidon (Risperal) men även andra preparat kan användas. Om fullgod effekt inte uppnås kan midazolam användas såsom ett sistahandsalternativ.

Valet av dosering (lägsta effektiva dos) och administrationsväg (subkutan) är av största vikt för att undvika oönskade bieffekter såsom andningsdepression och kolsyreretention, något som kan leda till hjärtsvikt och lungödem med dödlig utgång. En intensiv övervakning av behandlingseffekten

Summary

Midazolam for terminal agitation and agitation

Maria Jakobsson, Peter Strang

Läkartidningen 1999; 96: 2079-81.

Although midazolam has been proposed for the treatment of a variety of conditions such as anxiety, dyspnoea, hiccups and status epilepticus, terminal agitation is the only condition where its use is based on a reasonably large number of published clinical studies.

A causal approach is generally recommended. Whenever possible, the aetiological condition (pain, fever, constipation, etc.) should be corrected. Such general measures as ensuring a peaceful, familiar environment, and the use of a night light, fluid therapy to counteract dehydration, and antipyretics for fever are beneficial. When symptomatic treatment is needed, drugs with little anticholinergic effect are to be recommended. The use of benzodiazepines as single drug treatment may exacerbate the condition.

Haloperidol or risperidone (which has fewer side effects) are recommended. If the agitation is marked, a common strategy is to add lorazepam. Chlormethiazole is an alternative. Subcutaneous midazolam should be reserved for refractory cases. Attention should be paid to dosage, reduced doses being given to the elderly, patients on opioid medication, and patients with impaired liver or renal function. Overdosage may induce deep sedation, and result in carbon dioxide retention and subsequently heart failure and pulmonary oedema which may be fatal.

Correspondence: Dr Maria Jakobsson, Linéa Unit, Vrinnevisjukhuset, SE-601 82 Norrköping, Sweden.

initialt är därför nödvändig för att snabbt uppnå god symtomlindring och undvika onödiga bieffekter. Den bör genomföras av läkare med stor erfarenhet av palliativ vård.

Varje enskilt fall av terminal oro och agitation innebär en medicinsk och etisk utmaning, där respekten för den enskilde patientens liv och livskvalitet måste sättas främst. Midazolam kan i de flesta fall erbjuda en god symtomlindring även utan kraftigt sedering, och målet bör alltid vara att patienten skall behålla förmågan att kommunicera.

Referenser

1. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press, 1998.
2. Bottomley DM, Hanks GW. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 259-61.
3. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-43.
4. Bleasel MD, Peterson GM, Dunne PF. Plasma concentrations of midazolam during continuous subcutaneous administration in palliative care. *Palliat Med* 1994; 8: 231-6.
5. DeSousa E, Jepson BA. Midazolam in terminal care (Letter). *Lancet* 1988; 1: 67-6.
6. Gremaud G, Zulian GB. Indications and limitations of intravenous and subcutaneous midazolam in palliative care center (Letter). *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 331-3.
7. Amesbury BDW, Dunphy KP. The use of midazolam in the home care setting. *Palliat Med* 1989; 3: 299-301.
8. McNamara P, Minton M, Twycross RG. Use of midazolam in palliative care. *Palliat Med* 1991; 5: 244-9.
9. Waller A, Caroline NL. Handbook of palliative care in cancer. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996.

Se även debattinlägg på sidan 2065 i detta nummer.

Referenslistor

Några detaljer förtjänar att påpekas då de ofta vållar problem:

Läkartidningen publicerar inte fler än 20 referenser (max 5 i korrespondensinlägg). Om fler finns skall författaren ange vilka som skall publiceras. Efter referenslistan skrivs då: »En fullständig referensförteckning kan rekvideras från författaren (författarna).» Ange både namn och adress!

Om ett verk har upp till sex författare anges samtliga; om författarna är sju eller fler anges de sex första plus et al.

Förkorta tidskrifters namn enligt Index Medicus. Om tidskriften inte återfinns i den senaste upplagan, skriv ut hela namnet.

Personliga meddelanden och opublicerade data redovisas i texten, inte i referenslistan. Undvik referenser till sammanfattningar (abstracts).

Författare skall alltid anges. Många skrifter har namngivna författare även om namnen inte finns på titelsida, utan t ex endast i förord eller liknande.

Om »författare» är en organisation, utredning eller expertgrupp skrivs detta, t ex »Synskadautredningen. Synskadade och samhället . . .»

Finns ej angiven författare anges typ av artikel inom parentes efter rubriken, exempel: Syftet med läkarstrejken [ledare]. *Läkartidningen* 1986; 83: 75-6.»

Seriebeteckning för vissa publikationer – t ex Socialstyrelsen redovisar, SOU, departementsrapporter – anges i slutet av referensen. Exempel: Rannek J, Wahren H, Ringnér Å. Kväveföreningar i grundvattnet. Stockholm: Socialstyrelsen, 1981. Socialstyrelsen redovisar 1981:9.

Vid hänvisningar till vad som sades vid konferenser och symposier anges konferensnamn, konferensplats och datum. Referera i första hand till tryckt protokoll eller sammanställning, ange förlag/utgivare och utgivningsort.

Vid hänvisningar till Svenska Läkarsällskapets riksstämmas sammanfattningar anges Hygiea, årtal, volym/band, nr och sida. Exempel: Bergdahl S, Eriksson M. Neonatal osteomyelit – ett 10-årsmaterial. Svenska Läkarsällskapets handlingar Hygiea 1980; 89(5): 67.

Om en referens är en akademisk avhandling anges [dissertation] före slutpunkten i titeln.

OBS! Många institutioner och universitet står själva som förlag.