



# Midazolam

Vid symtom som ångest, sömnsvårigheter, epileptiska kramper och muskelryckningar finns midazolam i det palliativa kitet. Läkemedlets fördelar är bland annat att det går att injicera, är vattenlösligt och mer lättstyrt än alternativen.

Användandet av midazolam för lindring av symtom i livets slutskede baserar sig huvudsakligen på praxis som etablerats av specialiserade palliativa enheter i västvärlden. Enligt en Cochranestudie från 2017 finns inga randomiserade studier på mediciner mot ångest inom palliativ vård. Palliativa experter och olika riktlinjer från USA, England, Nya Zeeland och WHO är rörande överens om att någon form av bensodiazepin mot till exempel ångest ingår bland de nödvändiga läkemedel som ska finnas till hands för lindring i livets slutskede. Dessutom är man överens om att subkutan administration är viktigt i ett skede där oralt intag är ett osäkert alternativ. Valet av midazolam som den rekommenderade bensodiazepinen styrs troligen till stor del av att preparatet finns i injektionsform, att det är vattenlösligt (vilket ger mindre kärlirritation vid intravenöst bruk) och att det är mer lättstyrt än till exempel diazepam (Stesolid).

## Administration

Halveringstiden för midazolam är 2–5 timmar jämfört med 20–100 timmar för diazepam. Parenteral tillförsel

(intravenöst, intramuskulärt eller subkutant) undviker problem som intestinal absorption och första passage-effekt och är förstås att föredra i livets slutskede när peroral tillförsel kan vara svår eller omöjlig. Värt att tänka på är att subkutan tillförsel inte står i FASS trots att det är väletablerad praxis både i Sverige och internationellt. Midazolamlösning kan också tillföras nasalt, buccalt (i munnen) eller rektalt.

## Används vid flera symtom

Indikationerna för midazolam i livets slutskede är flera, men särskilt ångest, sömnsvårigheter, epileptiska kramper och myoklonier (muskelryckningar). Det finns också rapporter om lindrande effekter vid svårbehandlad hicka, svårbehandlad klåda och vid illamående och kräkningar (3). Det är också det mest använda och rekommenderade läkemedlet vid palliativ sedering.

Några egentliga kontraindikationer för att använda midazolam i livets slutskede finns inte. Det väsentliga är att dosen titreras ut individuellt utifrån hur den enskilda patienten reagerar. Om man använder strategin ”start low,

## FAKTARUTA

### Tid till högsta plasmakoncentration:

30 min intramuskulärt; 30 min buccalt; 60 min per os.

### Halveringstid i plasma: 2–5 h;

upp till 10 h vid subkutan infusion.

**Verkningstid:** 5 mg <4h, inter-individuell variation (3)

### Biotillgänglighet: >95% subkutant

(11); >90% intramuskulärt; 75% buccalt; 35–44% per os.

### Tillslagstid: 5–10 min subkutant;

2–3 min intravenöst; 15 min buccalt.

go slow”, det vill säga börjar med låg dos för att successivt öka tills avsedd effekt uppnås fungerar midazolam oftast väl även vid tillstånd där man behöver vara extra försiktig. Några sådana exempel är patienter med andningssvikt (KOL, ALS med flera) eller uttalad leversvikt.

## Hur verkar midazolam?

Farmakologiskt kan ytterligare nämnas att biotillgängligheten är lika hög vid

subkutan tillförsel som vid intravenös (se faktaruta). Verkningsmekanismen är inte helt känd, men tros vara en ökning av aktiviteten av signalsubstansen gammaaminosmörtsyra (GABA), en av de vanligaste inhibitoriska signalsubstanserna i hjärnan. Därigenom uppnås sederande, sömninducerande, ångestdämpande, antikonvulsiva och muskelrelaxerande effekter.

Verknings tiden är kort tack vare en snabb biotransformation i levern (hydroxylering via CYP3A4 samt glukuronidering). Den huvudsakliga metaboliten, alfahydroxymidazolam, är farmakologiskt aktiv men receptoraffiniteten är endast 10% av huvudsubstansens. Då midazolam och dess metaboliter eliminerar via urinen kan uttalad njursvikt (eGFR < 15 ml/min) därför bidra till förlängd sedering. Faktorer som kan bidra till förlängd halveringstid är hög ålder, leversvikt, lågt albumin (Alb < 20g/l), hjärtsvikt samt kontinuerlig infusion.

## Dosering

Som vidbehovsdos i livets slutskede mot ångest brukar vi för en patient utan regelbunden bensodiazepinmedicinering ordinera injektion midazolam 5 mg/ml 0,5 ml subkutan vid behov. Någon enstaka gång vid förmodat känslig patient (se ovan) kan man tänka sig börja med så låg dos som 1,25 mg. Om patienten står på regelbunden peroral medicinering i form av till exempel Oxazepam (Sobril, Oxascand) får man räkna med att en något högre vidbehovsdos behövs, till exempel 3,75–5 mg subkutan, och sedan får utvärdering av effekten styra fortsättningen.

Om man ska ge en patient utan pågående bensodiazepinbehandling ångestlindring utan vakenhetspåverkan genom subkutan pump brukar en dygnsdos på 7,5–15 mg fungera. Oftast provar vi ut hur mycket patienten behöver per dygn genom att börja med intermittenta subkutana injektioner via stationär subkutan nål. Sedan summerar vi senaste dygnets behov och tar med i beräkningen om effekten varit tillräcklig, för kraftig eller för svag och får på så sätt fram en dygnsdos som pumpen ska ge.

På samma sätt provar vi ut den dos som behövs genom intermittenta injektioner oavsett vilket symptom vi vill lindra. Är patienten speciellt ångestfylld nattetid kan man prova

ut behövlig dos för att åstadkomma natt/sömn via intermittenta injektioner under en natt. Därefter kan man ge midazolaminfusion subkutan nattetid med motsvarande dos som kopplas på kvällen och tas bort tidigt på morgonen. Den korta halveringstiden gör att patienten vaknar till 1–2 timmar efter avslutad infusion.

Vid risk för epileptiska kramper ordinerar vi numera oralt midazolam (Buccolam 5 eller 10 mg; sprutor som ges i mungipan) att ges vid en kramp som varar längre än ett par minuter. Detta är betydligt mer hanterligt än att försöka ge klymsa Stesolid rektalt på en person med pågående generella kramper. När krampen väl gått över faller indikationen för att ge midazolam just då.

Vid svår andnöd trots syrgastillförsel, kortison, stark opioid och kontinuerlig bensodiazepin kan midazolam 2,5–5 mg subkutan vid behov användas för en stunds vila från andnöden. Många gånger räcker vetskapen om denna möjlighet för att patienten ska känna en viss lättnad. Vid kraftiga panikattacker med hyperaktivitet där befintlig infart saknas kan man ge 5–7,5 mg midazolam intramuskulärt genom kläderna, till exempel i musculus deltoideus eller i skinkan.

## Risk för tolerans

Det finns en risk för att enstaka individer utvecklar tolerans relativt snabbt vid kontinuerlig tillförsel av midazolam. Erfarenhetsmässigt bör man vara uppmärksam på detta om dygnsdoser börjar överstiga 40–50 mg och i så fall komplettera med andra preparat beroende på indikation i stället för att fortsätta höja midazolamdosen. Likaså finns det vissa individer som kan reagera paradoxalt med ökad oro/agitation på midazolam. Detta gäller framför allt vissa äldre med kognitiv svikt. I dessa fall får man pröva preparat med andra farmakologiska egenskaper, till exempel haloperidol eller olanzapin. Systematiska litteraturgenomgångar indikerar att användning av midazolam även vid palliativ sedering inte förkortar livet. Snarare minskar att god symtomlindring stresspåfrestringarna på den sjuka kroppen och kan leda till en något längre överlevnad i vissa fall.

Genom att hålla sig till denna princip med individuell dositering är det mycket sällan att det blir frågan om obehagliga behandlingskrävande

biverkningar. Skulle det mot förmodan inträffa är det bra att midazolam har kort halveringstid men också att veta att det finns en antidot (motmedel) som heter flumazenil (Lanexate).

Midazolam är blandningsbart i kasset/pump med morfin/hydromorfon och/eller haloperidol och hållbart upp till en vecka utan hållbarhetsproblem.

Sammanfattningsvis ska alla obotligt sjuka patienter i livets slutskede ha tillgång till en vidbehovsordination på injektion med midazolam 5 mg/ml 0,5 ml subkutan, oavsett diagnos, för att kunna lindra ångest. ■

## Referenser

Salt S, Mulvaney CA, Preston NJ. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 18;5:CD004596. doi: 10.1002/14651858.CD004596.pub3.

Jansen K et al. Safety and effectiveness of palliative drug treatment in the last days of life – a systematic literature review. *J Pain Synt Manag* 2018 Febr, 55(2): 508-21.

Palliative Care Formulary, fourth edition. Editors: Twycross R, Wilcock A. Palliativedrugs.com. Nottingham 2012.

FASS

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00683#fda-reference>

Franken LG et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Exp Op Drug Metabol & Toxicol* 2016, 29 Apr, 12(6): 669-680.

Franken LG et al. Hypoalbumineamia and decreased midazolam clearance in terminally ill adult patients, an inflammatory effect? *Br J Clin Pharm* 2017, 83: 170-12.

Bauer T et al (1995) Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 346: 145-147.

Beller E M, van Driel M L, McGregor L, et al. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

Prado B L, Gomes D B D, Junior P L S U, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care* 2018;17:13

Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 54, 357–362

**Bertil Axelsson, Eva Eljas Ahlberg, David Hallqvist, Johan Johansson**

Samtliga läkare vid den specialiserade palliativa enheten, Östersunds sjukhus