

Lorazepam

Doel

Doel van dit document is om voor lorazepam te onderbouwen in welke situaties enterale toediening een goed alternatief is voor intraveneuze (i.v.) of intramusculaire (i.m.) toediening. Daarvoor is relevante (wetenschappelijke) informatie samengebracht. Enterale toediening is vaak duurzamer, veiliger, patiëntvriendelijker en goedkoper. Algemene achtergrondinformatie over de voordelen van enteraal toedienen is te vinden in de Leidraad 'liever enterale dan parenterale therapie'.

Lorazepam wordt in zijn algemeenheid parenteraal gegeven voor indicaties waarbij oraal geen optie is. Toch is deze monografie geschreven om richting te geven in situaties waarbij beide toedienroutes een optie zijn.

Beschikbare formuleringen

Lorazepam is beschikbaar als tablet, drank en injectievloeistof. Kijk in het Farmacotherapeutisch Kompas of de KNMP Kennisbank voor de beschikbare formuleringen [1,2].

Mogelijkheid bewerken van orale formulering en toediening via sonde

Bij slikproblemen heeft lorazepam drank de voorkeur.

Lorazepam tabletten mogen niet worden bewerkt omdat zij zijn ingedeeld in gevaarsklasse 3 met een CMR- en huidalert. Als alternatief kan lorazepam i.v.-vloeistof in principe oraal worden toegediend, eventueel gemengd met voedsel of via een sonde. De vloeistof niet bewerken om contact en inademing met toxisch geneesmiddel te vermijden.

Wanneer dit van toepassing is en welke toedieningsmethode daarbij geschikt is, staat beschreven in het lokale Handboek Enteralia/Oralia en op de KNMP Kennisbank [3].

Patiëntspecifieke factoren waarbij enterale toediening gecontra-indiceerd is

I.v. of i.m. toediening heeft over het algemeen de voorkeur bij een niets per os beleid, slikproblemen of verminderd bewustzijn zonder sonde. Daarnaast ook bij aantoonbare maagretentie of maaghevel, ernstige reflux, aanhoudend braken of ernstige misselijkheid, ileus met partiele obstructie of ontstekingen van het maagdarmkanaal zoals bij Crohn/colitis.

Wanneer de patiënt orale toediening weigert, is toediening van lorazepam via i.v. of i.m. weg mogelijk.

Farmacokinetische en farmacodynamische overwegingen

Biologische beschikbaarheid

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid 90-93% [1]. Na orale toediening wordt lorazepam snel en vrijwel volledig geabsorbeerd.

Tijd tot maximale concentratie (T_{max}) per toedieningsroute

- T_{max} oraal: 2 uur [1]
- T_{max} i.m.: 1-1,5 uur [1]
- T_{max} i.v.: 10 min [4]

Na orale toediening treden de effecten op na ca. 2 uur, zijn maximaal na ca. 1-4 uur en nemen daarna geleidelijk af. Na i.m. toediening treden de effecten gemiddeld op binnen 1 uur [5]. Na i.v. toediening treedt maximale sedatie op na ca. 30-40 minuten en houdt ten minste 4 uur aan [6].

Indicaties waarbij het effect van het geneesmiddel direct na toedienen moet intreden

Op een eerste hulp, in de acute psychiatrie, neurologie en op de Intensive Care afdeling komen vaak situaties voor waarbij direct effect wenselijk is. I.v. of i.m. toediening heeft dan de voorkeur.

Voorbeelden zijn status epilepticus, sedatie bij kinderen en maligne neurolepticasyndroom [1].

Interacties op absorptieniveau

N.v.t.

Bijzonderheden

Langdurig gebruik van de injectievloeistof verhoogt het risico op intoxicatie met de hulpstof propyleenglycol en/of benzylalcohol [1].

Bij slaapstoornissen of delirium in de palliatieve fase kan lorazepam ook s.c. of als tablet sublinguaal worden toegediend. Sublinguale toediening kan ook als alternatief voor midazolam worden ingezet bij intermitterende toediening van continue palliatieve sedatie [1].

Samenvatting van relevante literatuur

Er zijn geen onderzoeken gevonden die de effectiviteit van lorazepam i.v. vergelijken met oraal. In een onderzoek van Dundee et al. werd de kinetiek van lorazepam onderzocht bij gezonde vrijwilligers die een kleine gynaecologische operatie ondergingen. Zij vonden dat lorazepam i.m. significant sneller werd opgenomen in de eerste 15 minuten na toediening dan oraal, maar dat er na 30 minuten geen significant verschil meer werd waargenomen. Dit was ook het geval voor lorazepam i.v., waarbij een snelle afname werd gezien in de eerste 1,5 uur na toediening, waarna de concentraties vergelijkbaar waren met die van orale en i.m. toediening [7].

Greenblatt et al. vergeleken de kinetiek van orale, sublinguale en i.m. toediening met i.v. toediening bij gezonde vrijwilligers. In dit onderzoek werd geen significant verschil in systemische beschikbaarheid tussen de toedieningsroutes gevonden, met een variatie van 94,1% tot 99,8% [8]. Lorazepam sublinguaal kan daarom ook worden overwogen bij patiënten die niet kunnen slikken [9]. Daarnaast adviseert het NHG om, wanneer orale toediening niet mogelijk is en acute parenterale toediening noodzakelijk is, midazolam i.m. of intranasaal toe te dienen [9-11]. Midazolam i.m. wordt sneller opgenomen dan lorazepam i.m. (T_{max} ca. 30 minuten) [12].

Conclusie

Orale toediening van lorazepam is geschikt bij [1] angst en spanning in het algemeen, gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis, slapeloosheid, slaapstoornissen in de palliatieve fase,

als premedicatie, anticipatoir braken, ernstige agitatie, katatonie, alcoholonthoudingsverschijnselen, delirium, delirium bij alcohol- of benzodiazepineonttrekking, delirium in de palliatieve fase en dyspnoe in de palliatieve fase.

Bij patiënten waarbij een snel effect noodzakelijk is of contra-indicaties bestaan voor orale toediening heeft i.v. of i.m. lorazepam toediening de voorkeur. Midazolam intranasaal kan ook overwogen worden.

Bronnen

- [1] KNMP Kennisbank. [Internet]. IM: Lorazepam. KNMP; Beschikbaar via: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1492.html
- [2] Farmacotherapeutisch Kompas. [Internet]. Lorazepam. Zorginstituut Nederland; Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lorazepam>
- [3] KNMP Kennisbank. [Internet]. Oralia VTGM: Lorazepam tablet 0,5-2,5 mg. KNMP; Beschikbaar via: [Lorazepam tablet 0,5-2,5 mg | KNMP Kennisbank](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1492.html)
- [4] Kienitz R, Lara Kay L, Beuchat I, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. 2022 Sep;36(9):951-975.
- [5] Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. *J Pharm Sci*. 1979 Jan;68(1):57-63.
- [6] Dundee JW, Lilburn LK, Nair SG, et al. Studies of drugs given before anaesthesia XXVI: lorazepam. *Br J Anaesth*. 1977 Oct;49(10):1047-56.
- [7] Dundee JW, Lilburn JK, Toner W, et al. Plasma lorazepam levels. A study following single dose administration of 2 and 4 mg by different routes. *Anaesthesia*. 1978 Jan;33(1):15-9.
- [8] Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci*. 1982 Feb;71(2):248-52.
- [9] NHG-Richtlijnen. [Internet]. Delier. NHG; Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/delier#volledige-tekst>
- [10] NHG-Richtlijnen. [Internet]. Dementie. NHG; Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/dementie#volledige-tekst>
- [11] NHG-Richtlijnen. [Internet]. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. NHG; Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties#volledige-tekst>
- [12] KNMP Kennisbank. [Internet]. IM: Midazolam. KNMP; Beschikbaar via: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1923.html

Auteurs en versie

Auteur(s): Anna Stohr, apotheker, PhD kandidaat Amsterdam UMC, Dayna van Heel, arts, PhD kandidaat Amsterdam UMC

Reviewer: Nicole Hunfeld, Ziekenhuisapotheker Erasmus MC