

**Diplomarbeit**

**Midazolam als Sedativum in der ambulanten oralen  
Chirurgie**

eingereicht von

**Isabella Jernej**

Mat.Nr.: 9512189

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der Zahnheilkunde  
(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie/  
Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert Jakse**

**Dr. Dr. Michael Payer**

*Ort/Datum* \_\_\_\_\_ *Unterschrift* \_\_\_\_\_

### **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

## **Danksagung**

### **Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert Jakse**

Leiter des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie danke ich für die freundliche Bereitstellung des interessanten Themas und für die qualifizierte Unterstützung bei dessen Bearbeitung.

### **Herrn Dr. Dr. Michael Payer**

möchte ich ganz herzlich danken, für die Betreuung meiner Diplomarbeit, den zahlreichen Ratschlägen und die konstruktive Kritik, welche stets zur Verbesserung der Arbeit beigetragen hat.

## Abkürzungsverzeichnis

Amp = Ampulle

ASA = American Society of Anesthesiologists

AZ = Allgemeinzustand

bzw. = beziehungsweise

d.h. = das heißt

evtl. = eventuell

GD = Gesamtdosis

HWZ = Halbwertszeit

i.m. = intramuskulär

inkl. = inklusive

i.v. = intravenös

KG = Körpergewicht

lt. = laut

m = männlich

mg = Milligramm

NT = Nachteil

p.o. = per os

St = Stück

TENS = transkutane elektrische Nervenstimulation

VT = Vorteil

w = weiblich

z.B. = zum Beispiel

ZNS = Zentralnervensystem

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Grundlagen</b> .....	<b>9</b>
3.1. Geschichtliches.....	10
3.2. Chemische und physikalische Eigenschaften von Midazolam .....	10
3.3. Wirkungsmechanismus von Midazolam.....	11
3.3.1. <i>Pharmakodynamik</i> .....	11
3.3.2. <i>Pharmakokinetik</i> .....	12
<b>4. Midazolam Antagonist</b> .....	<b>15</b>
4.1. Mögliche Alternativpräparate VT/NT .....	18
<b>5. Wirkung und Nebenwirkung</b> .....	<b>20</b>
5.1. Applikationsformen und Präparate .....	23
5.2. Dosierung/Überdosierung .....	25
5.3. Kontraindikationen .....	27
5.4. Schwangerschaft/Stillzeit .....	28
<b>7. Interaktionen mit anderen Pharmaka</b> .....	<b>31</b>
<b>8. Empfehlung zur Anwendung von Midazolam</b> .....	<b>33</b>
8.1. Überwachung während der Sedierung.....	34
<b>9. Anwendung von Midazolam als Sedativum in der oralen Chirurgie</b>	<b>37</b>
<b>10. Kommentare zur Anwendung von Midazolam</b> .....	<b>43</b>
<b>11. Diskussion</b> .....	<b>48</b>
11.1. Konklusion .....	52
12.1. Tabellenverzeichnis:.....	59
12.2. Abbildungsverzeichnis: .....	60
<b>13. Lebenslauf</b> .....	<b>61</b>

# 1. Zusammenfassung

Midazolam gehört zu den Benzodiazepinen und fand erstmalig 1984 klinische Verwendung. Das Präparat hat aufgrund seiner Eigenschaften ein breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten. Entsprechend dieser Einsatzbereiche gibt es zahlreiche Publikationen, die sich mit den positiven und negativen Eigenschaften des Medikamentes auseinandersetzen.

Nach einer Einführung in die Materie unter Punkt 3 erfolgt eine ausführliche Beschreibung des Präparates Midazolam und dessen Anwendungsgebiete.

Anhand der angeführten Literatur soll diskutiert werden, ob Midazolam zur routinemäßigen Verabreichung als Sedativum in der ambulanten oralen Chirurgie geeignet ist.

Abschließend soll auf Basis der vorgestellten Literatur ein mögliches Konzept für den Einsatz von Midazolam in der täglichen Praxis der ambulanten oralen Chirurgie vorgestellt werden.

## Summary

Midazolam belongs to the group of benzodiazepines and was first used in clinics in 1984. Due to its features the compound has a wide spectrum of indications. According to the fields of application there are numerous publications describing its positive and negative effects.

Content of the present manuscript is a detailed description of midazolam and its areas of application in chapter 3. On the basis of the listed literature the aim of the present manuscript was, to evaluate whether midazolam should be proposed as routine sedative in ambulant oral surgery.

Further more the conclusion of the presented literature will be used to create a possible guideline for the application of midazolam in daily practice of ambulant oral surgery.

## 2. Einleitung

Ambulante zahnärztliche Behandlungen stellen für viele PatientInnen eine enorme Stresssituation dar, da Eingriffe im Zahn- und Mundbereich als besonders unangenehm empfunden werden.

Der/Die PatientIn hat Angst vor Schmerzen, aufgrund schlechter Erfahrung oder negativer Erlebnisse. Die Praxisumgebung, der Geruch von Desinfektionsmittel, und die weiße Bekleidung verstärken dieses Gefühl (s Abb.1).

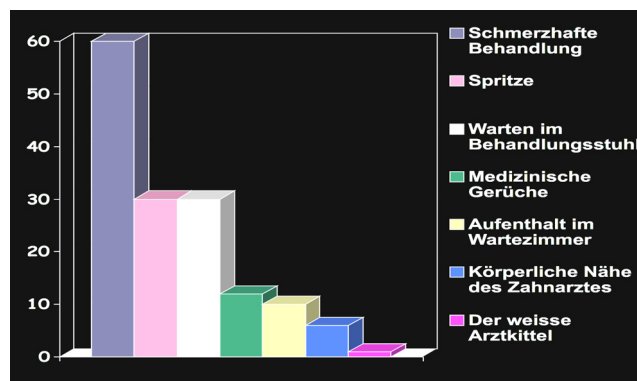


Abb. 1: Angstauslösende Einflüsse in der zahnärztlichen Praxis

In solchen vor und während der Behandlung auftretenden Stressmomenten werden vegetative Kreislaufreaktionen ausgelöst, welche für RisikopatientInnen auch eine potentielle Gefahr darstellen können. Zur Reduktion der Stresssituationen empfehlen sich daher neben einer beruhigenden Gesprächsführung bzw. Hypnose auch die beruhigenden Methoden einer Prämedikation oder Sedierung.

Diese sind vor allem bei der Behandlung von überängstlichen und kreislauf labilen PatientInnen, bei behandlungsunwilligen Kindern, RisikopatientInnen bzw. unabhängig von der Zahnbehandlung auch in der Notfallmedizin indiziert [Krämer et al.; 1991, Kielbassa; 1992, Krafft et al.; 1992; Goepfert et al.; 1996].

Die Prämedikation soll Ängste vermindern, unerwünschte Reflexreaktionen dämpfen, sedieren und die Opioid-Lachgas–Sauerstoff- Narkose ergänzen. [Larsen Reinhard; Anästhesie; Urban & Fischer; 7. Auflage; 2002]

Im Jahr 1984 wurde das Benzodiazepin Midazolam erstmals klinisch angewendet und gilt heute als ein wichtiges, vielseitig einsetzbares und gut kombinierbares Präparat in der modernen Medizin.

Die vorliegende Arbeit stellt den Versuch dar, die Literatur zum Thema „Midazolam als Sedativum in der ambulanten oralen Chirurgie“ unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte sowie Vor- und Nachteile aufzuarbeiten, um den heutigen Stellenwert der Substanz zu bestimmen und um Richtlinien zur Anwendung in der zahnärztlichen Praxis zu erstellen.



Abb. 2: angstfreie Behandlung eines Erwachsenen

### 3. Grundlagen

Benzodiazepine:

Diese Medikamentengruppe erhielt ihren Namen aufgrund des heterozyklischen Ringsystems, welches in der chemischen Struktur beinhaltet ist. Benzodiazepine gehören zur Gruppe der Tranquilizer, da sie dämpfende Wirkungen auf die Psyche haben, Ängste vermindern, entspannen und Erregungszustände mildern.

Benzodiazepine unterscheiden sich im Wesentlichen in der Zeit bis zum Wirkungseintritt und in der Wirkdauer. Je höher die Dosis, desto rascher ist der Wirkungseintritt und umso ausgeprägter ist die Wirkungsstärke.

(Aktories et al; 2005; Larsen R, 2002)

Entsprechend ihrer Eliminationshalbwertszeiten und ihrer Metaboliten können Benzodiazepine in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit (ca. 1-5-2,5 Stunden):
  - Midazolam (Dormicum®)
  - Triazolam (Halcion®)
- Benzodiazepine mit mittellanger Halbwertszeit (ca. 6-24 Stunden):
  - Lormetazepam (Loramet®)
  - Flunitrazepam (Rohypnol®)
- Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit (> 24 Stunden):
  - Flurazepam (Dalmadorm®)
  - Diazepam (Valium®)

(Aktories et al; 2005)

Halbwertszeit = Ist diejenige Zeitspanne, in der die Konzentration eines Pharmakons um die Hälfte abgenommen hat. Dadurch kann man die Verweildauer eines Pharmakons im Organismus abschätzen.

(Aktories et al; 2005)

### 3.1. Geschichtliches

Die Benzodiazepine wurden 1957 von Leo Sternbach (s: Abb. 3), einem Chemiker und dem Pharmakologen Lowell Randall bei Roche in Nutley entwickelt.

1979 wurde das Benzodiazepin Midazolam (Dormicum®) eingeführt und seit 1984 klinisch angewandt.



Abb. 3: Leo Sternbach

### 3.2. Chemische und physikalische Eigenschaften von Midazolam

Midazolam ist ein Derivat aus der Reihe der Imidazobenzodiazepine mit dem chemischen Namen 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl-1-methyl)-4H-imidazobenzodiazepin.

Bei einem physiologischem pH-Wert ist das Präparat Midazolam lipidlöslich und bei einem pH-Wert von 3 ist es wasserlöslich. Midazolam besitzt eine sehr kurze Eliminationshalbwertszeit, welche mit einer kurzen Wirkdauer korreliert.

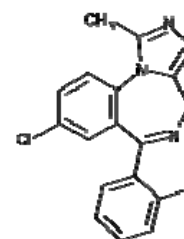
(Larsen R.; 2002; Schulte J.et al.; 2007)

Die chemische Strukturformel von Midazolam lautet  $C_{18}H_{13}ClFN_3$  (s: Abb.4) und die Molmasse beträgt 325,8 g/mol.

Midazolammaleat und Midazolamhydrochlorid sind Salze des Benzodiazepins, sie besitzen die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie das Midazolam.

(Schneemann H.et al; 1995)

Abb. 4:  
Strukturformel von Midazolam (Dormicum®)



### 3.3. Wirkungsmechanismus von Midazolam

#### 3.3.1. Pharmakodynamik

Definition: Die Pharmakodynamik befasst sich mit den Wirkungen, die ein Pharmakon auf den Organismus ausübt.

(Larsen R.; 2002)

Alle Benzodiazepine haben einen gemeinsamen Wirkmechanismus aufgrund ihrer Bindung an einer Benzodiazepin-Bindungsstelle, welche am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor lokalisiert ist und modulieren dort die Bindung und damit auch die Wirkung des Neurotransmitters GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure).

(Aktories et al; 2005).

GABA ist die wichtigste hemmende Überträgersubstanz im gesamten ZNS und wird in synaptischen Vesikeln gespeichert. Auf einen elektrischen Impuls hin kommt es zur Freisetzung von GABA aus den Vesikeln und zur Bindung an den GABA-Rezeptoren.

Dies führt zu einer Hyperpolarisation der Zelle und einem daraus resultierenden erhöhten Chlorid-Ionen Durchtritt. In Folge entsteht ein negatives Membranpotential und die neurale Erregbarkeit nimmt ab (s: Abb.5).

(Lüllmann H. et al; 2006)

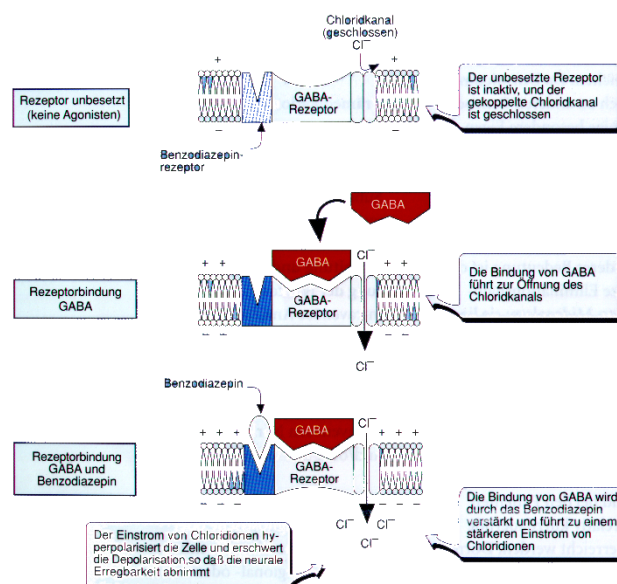


Abb. 5: Wirkmechanismus der Benzodiazepine

Das klinische Korrelat dazu sind anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen der Benzodiazepine.

Die Wirkungsstärke ist abhängig von der Affinität für den Rezeptor.

- 20% Rezeptorbesetzung führt zur Anxiolyse
- 30-50% Rezeptorbesetzung führt zur Sedierung
- mehr als 60% führt zur Hypnose oder Bewusstseinsverlust

(Larsen R.; 2002)

### 3.3.2. *Pharmakokinetik*

Pharmakokinetik = beschreibt die Absorption, Verteilung und Elimination eines Arzneimittels bzw. die Zusammenhänge zwischen den Arzneistoffkonzentrationen im lebenden Organismus und dem zeitlichen Verlauf.

(Larsen R.; 2002)

Die Absorption ist für die Bioverfügbarkeit des Pharmakons entscheidend.

Die Bioverfügbarkeit beschreibt, wieviel % der Arzneistoffdosis im Organismus zur Wirkung kommen kann.

(Aktories; 2005)

#### Midazolam nach oraler Gabe:

- Midazolam wird rasch und im hohen Ausmaß resorbiert.
- Die maximalen Werte der Plasmakonzentration werden 1 Stunde nach der Einnahme erreicht.
- Midazolam unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt (siehe unten) in der Leber. Dadurch beträgt die Bioverfügbarkeit nur noch 50% von der ursprünglich verabreichten Dosis.

(Rossaint R. et al; 2004)

First-Pass-Effekt = Das ist die erste Passage, wo die Substanz verstoffwechselt und abgebaut wird, ehe sie an den Wirkort gelangt.

(Danz R.; 2005)

#### Midazolam nach intravenöser Applikation:

- Die sedierende Wirkung von Midazolam tritt nach etwa 2 Minuten auf.
- Das Maximum der Wirkung ist nach 5-8 Minuten erreicht.

(Rossaint R. et al; 2004)

#### Absorption nach intramuskulärer Injektion:

- Die Absorption von Midazolam aus dem Muskelgewebe ist schnell und vollständig. Erklärung dafür ist, dass Midazolam als wasserlösliches Benzodiazepin im Körper so metabolisiert wird, dass es danach fettlöslich ist.
- Innerhalb von 20 Minuten wird die maximale Plasmakonzentration erreicht.
- Die Bioverfügbarkeit liegt bei 90%, da die primäre Leberpassage umgangen wird.

(Block F.; 2008; Hoffmann; 2001)

#### Absorption nach rektaler Gabe:

- Midazolam wird nach rektaler Verabreichung ebenso rasch resorbiert.
- Sedierende Wirkung setzt nach 20-30 Minuten ein.

(Hoffmann; 2001)

### Absorption nach sublingualer und nasaler Gabe:

- Die sublinguale Applikation findet eher Akzeptanz, als die nasale Gabe.
- Für eine ausreichende Sedierung bei Kindern, kann bei diesen beiden Darreichungsformen die Dosis gegenüber der oralen und rektalen Gabe um die Hälfte reduziert werden.
- Das Wirkmaximum wird nach etwa 10 Minuten erreicht.

(Rossaint R. et al; 2004)

### Verteilung (Distribution):

- 1. Phase: Substanz gelangt ins Gewebe und ins Gehirn (nach Resorption, i.v. Gabe)  
Midazolam hat eine sehr hohe Plasmaproteinbindung (70 - 99%). Die Substanz, die nicht ans Plasmaprotein bindet, gelangt durch die Blut-Hirn-Schranke. Nun finden Umverteilungsvorgänge zu weniger durchbluteten Geweben statt.
- 2. Phase: Es nimmt die Konzentration der Benzodiazepine an den Rezeptoren im ZNS ab. Die Wirkung (Konzentrationsabhängig) nimmt ab.
- 3. Phase: Substanz wird in Geweben (z.B.: Körperfett) gespeichert.

### Metabolisierung:

Midazolam wird in der Leber metabolisiert. Dies geschieht in 2 Schritten:

- 1.: Oxidation und Hydroxylierung (durch Cytochrom P450)  $\Rightarrow$   $\alpha$ - Hydroxy Midazolam (ist ein aktiver Metabolit)
- 2.: Konjugation an Glukuronsäure

### Elimination:

Dies geschieht über die Niere.

(Rossaint R. et al; 2004)

#### Kinetik spezieller PatientInnengruppen:

- PatientInnen mit einer Störung der Leber oder Niere können zur Störung der Metabolisierung bzw. der Elimination führen.
- Während der Schwangerschaft können Benzodiazepine die Plazentaschranke passieren; es treten beim Neugeborenen Entzugserscheinungen auf.
- Die Synthese der Leberenzyme (für Metabolisierung) wird bei älteren Personen und bei Neugeborenen verlangsamt; die Wirkdauer ist somit bei Applikation eines Benzodiazepins verlängert.

(Rossaint R. et al; 2004)

## **4. Midazolam Antagonist**

Midazolam wird durch Anexate® mit dem Wirkstoff Flumazenil antagonisiert.

Diese Substanz bindet mit einer hohen Spezifität an die Benzodiazepinrezeptoren und verdrängt die Benzodiazepine kompetitiv aus ihrer Rezeptorbindung.

Flumazenil ist eine wasserlösliche Substanz. Das Präparat sollte intravenös verabreicht werden, da es bei oraler Gabe aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes schnell resorbiert wird (Bioverfügbarkeit unter 20%).

Die Wirkung von Flumazenil (i.v.) setzt binnen 2-3 Minuten ein. Die Dauer der Wirkung ist von der injizierten Dosis abhängig.

Werden zuvor kurzwirksame Benzodiazepine verabreicht, so beträgt die mittlere Wirkungsdauer von Flumazenil 2-3 Stunden. Wenn langwirksame Benzodiazepine eingesetzt werden, so besteht die Gefahr einer erneuten Sedierung (rebound-Effekt) durch den Agonisten und man muss das Flumazenil nachinjizieren.

(Larsen R.; 2002; Schneemann H.; 1995)

### Anwendungsgebiete:

- therapeutische Antagonisierung von Benzodiazepinen
- kurzfristige Aufhebung der Benzodiazepinwirkung (diagnostisches Fenster)
- Verdacht auf Benzodiazepin Überdosierung
- Antagonisierung nach Sedierung oder Narkosen

(Larsen R.; 2002; Schneemann H.et al; 1995)

### Flumazenil soll nicht verabreicht werden:

- bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- bei Patient/Innen welche aufgrund von Angstzuständen bzw. Suizidneigung zuvor mit Benzodiazepinen behandelt wurden
- bei Patient/Innen mit Epilepsie, wo Benzodiazepine als Zusatzmedikation eingesetzt werden (kann Krampfanfall auslösen)
- bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva

(Hoffmann; 2002)

### Nebenwirkungen:

- Übelkeit, Erbrechen, Herzklopfen
- Wenn Flumazenil nicht intravenös verabreicht wurde, so können Angstgefühle, Zittern und Unruhe die Folgen sein, welche durch langsame titrierende Gabe zu vermeiden sind.
- Entzugssymptome können bei einer langandauernden Benzodiazepintherapie auftreten.
- Nach Antagonisierung des Benzodiazepinanteils einer Benzodiazepin-Opiat-Kombinations-Narkose kann es zu einer Atemdepression kommen.

(Schneemann H.et al; 1995)

## Dosierung:

### *Erwachsene:*

- es wird eine Initiale Dosis von 0,2 mg Flumazenil i.v. innerhalb von 15 Sekunden empfohlen
- wenn der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht binnen 60 Sekunden erlangt ist, kann eine zweite Dosis zu 0,1 mg i.v. injiziert werden
- bis zu einer Gesamtdosis von 1mg Flumazenil (übliche Dosis liegt bei 0,3 bis 0,6 mg) kann der Vorgang im Abstand von 60 Sekunden wiederholt werden
- können Abweichungen auftreten (Abhängig von der Dosis und Wirkdauer des Benzodiazepins)

### *Kinder (ab 1 Jahr):*

- Initialdosis 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) i.v. innerhalb von 15 Sekunden
- nach 45 Sekunden weitere 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) falls der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht eingestellt
- bei Bedarf wiederholt sich der Vorgang alle 60 Sekunden bis zu einer Maximaldosis von 0,5mg/kg

(Hoffmann; 2002)

## Darreichungsform und Verpackungsgrößen:

- Anexate®: 0.5mg/5ml (5 Amp.)
- Anexate®: 1,0mg/10ml (5 Amp.)

(Hoffmann; 2002)

#### 4.1. Mögliche Alternativpräparate VT/NT

##### Diazepam (Valium®):

- ist ein langwirksames Benzodiazepin
- Darreichungsform: Tablette zu 5 und 10 mg; Ampulle 10 mg (i.v.; i.m.)-  
Wirkungseintritt: nach i.v. Applikation = weniger als 2 Minuten bzw. 20 bis 60 Minuten bei oraler Gabe
- Wirkdauer: zwischen 30 bis 60 Minuten (i.v.); zwischen 2 und 5 Stunden (oralere Gabe)
- VT:
  - wird Diazepam gleichzeitig mit Inhalationsanästhetika verabreicht, so kann die Dosis von dem Anästhetikum verringert werden;
  - Mittel der Wahl bei Status epilepticus
- NT:
  - i.m. Verabreichung ist sehr schmerzhaft, wird daher auch nicht angewandt;
  - bei älteren PatientInnen können paradoxe Erregungszustände auftreten;
  - da Diazepam nicht wasserlöslich ist, muss es mit einem Lösungsvermittler verabreicht werden
  - Suchtgefahr

(Christ R.; 2004)

##### Oxazepam (Praxiten®, Adumbran®):

- Oxazepam ist ein Benzodiazepinderivat mit mittlerer Halbwertszeit
- Darreichungsform: Tabletten zu 10 mg
- es wird bei Angst-, Spannungszuständen und Schlafstörungen eingesetzt
- Wirkung: sedierend, antikonvulsiv, anxiolytisch, hypnotisch
- es können paradoxe Reaktionen, Atemdepression auftreten
- es besteht Suchtgefahr

(Schneemann H. et al; 1995)

### Lorazepam (Temesta®):

- Darreichungsformen:       - Tabletten zu 1 mg und 2,5 mg  
                                  - Ampullen 2 mg (i.m.; i.v.)
- die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 12 Stunden
  - Indikation: Angst- und Spannungszustand, Schlafstörung, Depression
  - NT: Entzugserscheinungen; Rebound Effekt
- (Weixler D. et al.; 2003)

### Alprazolam (Xanor®):

- Darreichungsform:        Tabletten zu 0,5 mg und 1 mg
- Das Präparat wirkt anxiolytisch und wird bei Angst-, Spannungszustände und bei Panikattacken eingesetzt.
  - Dosierung: bei Angstzustände zwischen 0,75 und 1,5 mg/Tag (max. 4mg/Tag)
  - Halbwertszeit: 10-15 Stunden; maximaler Effekt: 1-2 Stunden
  - Nachteil: es besteht Suchtgefahr
- (Weixler D. et al.; 2003)

### Zusammenfassung:

Die genannten Präparate werden bei Angst- und Spannungszuständen bzw. bei Panikzuständen und Schlafstörungen eingesetzt.

Einige Präparate sind nur oral zu verabreichen. Daraus resultiert ein späterer Wirkungseintritt gegenüber der intravenösen Applikation.

Diese Medikamente haben alle eine längere Halbwertszeit gegenüber dem Midazolam und somit eine längere Verweildauer im Organismus.

## 5. Wirkung und Nebenwirkung

### Wirkung:

1. anxiolytisch
2. sedierend
3. anterograde Amnesie
4. hypnotisch
5. antikonvulsiv
6. muskelrelaxierend

1. Anxiolytische Effekte sind schwer nachweisbar. Es ist schwierig, sie von Placebo-Effekten oder von sedierenden Effekten zu trennen. Als anxiolytische Effekte werden Gleichgültigkeit, Entspanntheit und Ausgeglichenheit beschrieben. (Kojda G.; 2002)

2. Midazolam wirkt aufgrund seiner zentral dämpfenden Eigenschaft sedierend (beruhigend). Dieser Zustand korreliert mit einer Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsschnelligkeit. Das Ausmaß ist abhängig von der Dosierung.

(Kojda G.; 2002)

Die Sedierung wird in Stadien unterteilt, um das Risiko von Sedierungsmaßnahmen besser einstufen zu können:

- Wache Sedierung: „conscious sedation“-hier reagiert der/die PatientIn auf verbale Ansprache und auf körperliche Stimulation. Die Schutzreflexe der oberen Atemwege bleiben erhalten.

- Tiefe Sedierung: Reaktionen auf körperliche Reize und auf verbale Aufforderungen sind möglicherweise nicht mehr zu erwarten. Man kann somit keine Sicherstellung der Schutzreflexe der oberen Atemwege gewährleisten.  
(Larsen R; 2002)

3. Durch Benzodiazepine wird das Erinnerungsvermögen beeinträchtigt, wodurch die Merkfähigkeit neuer Bewusstseinsinhalte massiv reduziert wird. Bei geringer Dosierung wird das Lernen erschwert und eine höhere Dosierung führt zur anterograden Amnesie, ohne Bewusstseinsverlust.

Im Zeitraum der anterograden Amnesie werden belastende Ereignisse, Erlebnisse und Erinnerungen leichter erträglich empfunden.

(Kojda G.; 2002)

4. Eine hypnotische und schlafauslösende Wirkung wird durch eine höhere Dosierung von Midazolam erzielt.

(Sefrin P. et al; 2007)

5. Durch die antikonvulsive Wirkung der Benzodiazepine werden die Erregbarkeit von Neuronen und/oder die Erregungsausbreitung gehemmt, somit die Krampfschwelle erhöht.

(Aktories et al; 2005; Lüllann H. et al; 2006)

6. Benzodiazepine wirken durch eine höhere Dosierung muskelrelaxierend. Es führt zu einer reversiblen Muskelentspannung.

(Kojda G.; 2002)

- Resümee:
- niedrige Dosis  $\Rightarrow$  Anxiolyse und Sedierung
  - bei höhere Dosis  $\Rightarrow$  muskelrelaxierende, hypnotische Wirkung und anterograde Amnesie
  - sehr hohe Dosis  $\Rightarrow$  antikonvulsive Wirkung

(Aktories et al; 2005)

Da Benzodiazepine keine analgetischen Eigenschaften besitzen, müssen sie für Narkosezwecke mit Opioiden bzw. Lokalanästhesie kombiniert werden. Am häufigsten findet eine Kombination von Midazolam mit Fentanyl den Einsatz, da hier sehr geringe kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu erwarten sind.

(Larsen R; 2002)

#### Nebenwirkung:

Die wichtigste Nebenwirkung ist eine auftretende Atemdepression. Diese entsteht durch eine hemmende Wirkung der Benzodiazepine auf das Atemzentrum, die zur Aufhebung des Atemantriebs und mithin zum Atemstillstand führen kann. Die gleichzeitige Applikation von Benzodiazepinen mit Opioiden verstärkt das Risiko einer auftretenden Atemdepression.

Bei gesunden PatientInnen können ein verminderter Blutdruck und eine myokardiale Kontraktilität auftreten. Eine myokardiale Kontraktilität kann durch eine hohe Dosierung der Benzodiazepine, bei einer kardialen Erkrankung und bei einer Benzodiazepinapplikation in Kombination mit Opioiden sehr ausgeprägt sein. Ein niedriger Blutdruck ist meist bei einem vorbestehenden Volumenmangel zu erwarten.

Bei Älteren PatientInnen können paradoxe Reaktionen wie Unruhe und Hyperaktivität als Nebenwirkungen auftreten.

Weitere Nebenwirkungen können Sehstörungen, Kopfschmerzen, Geschmacksalterationen, Urtikaria und Schwindelgefühl sein.

Bei längerem Gebrauch und abruptem Absetzen können Entzugserscheinungen auftreten.

Werden Benzodiazepine über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann es zu einem Ceiling Effekt (trotz Dosissteigerung = keine Zunahme der Wirkung) kommen.

(Klöss T. et al; 2004; Daudeker M.; 1998)

### **5.1. Applikationsformen und Präparate**

Midazolam ist unter dem Handelsnamen Dormicum® als Injektionslösung für die intravenöse bzw. intramuskuläre Applikation und als Lacktablette für die orale Verabreichung verfügbar.

(Hoffmann; 2001)

#### Applikationsformen von Midazolam:

- oral
- intravenös
- rektal
- intranasal
- intramuskulär
- sublingual

Erhältliche Dormicum® Präparate und Applikationsmengen:

Ampullen (für i.v.; i.m.; rektal)	Tabletten	Cherry flavoured syrup (Versed®/USA)
5 mg/1 ml (10 Amp.)	7,5 mg (10 St.; 30 St.; 100 St.)	2 mg/ml
5 mg/5 ml (10 Amp.)	15 mg (10 St.; 30 St.)	
15 mg/3 ml (5 Amp.)		
50 mg/10 ml (5 Amp.)		

Die Zubereitung 5 mg/5 ml ist geeignet für Conscious Sedation, da man das Medikament milliliterweise titrieren kann (s.Abb.6). Die Präparation 5 mg/1 ml ist für die i.m.-Gabe, die intranasale und sublinguale Verabreichung gut geeignet. Die Zubereitung 15 mg/3 ml ist für die Anwendung an Intensivstationen adäquat.

([www.dietmar-weixler.at/Midazolam.pdf](http://www.dietmar-weixler.at/Midazolam.pdf))



Abb. 6: Dormicum® Brechampulle für i.v.; i.m. und rektale Applikation

## 5.2. Dosierung/Überdosierung

### - Dosierung:

In der Tabelle 1 werden Applikationsformen mit möglichen Dosierungen für Kinder und Erwachsene angegeben.

**Tabelle 1:** Dosierungsübersicht von Midazolam für Kinder und Erwachsene:  
aus Weixler D et al.; 2003

	Kinder	Erwachsene
oral:	0,25-1,0 mg/kg	7,5–15 mg GD
intranasal:	0,2-0,3 mg/kg	-
rektal:	0,5-1,0 mg/kg	-
sublingual:	0,2-0,3 mg/kg	-
intramuskulär:	0,1 mg/kg	2,5-10 mg GD (0,025-0,12 mg/kg)
Intravenös :	0,02-0,1 mg/kg	initial 1-3 mg GD, 3-5 min: 0,5-1 mg

In Tabelle 2 werden intramuskuläre Dosierungen für Erwachsene abhängig vom Gesundheitszustand angeführt.

**Tabelle 2:** empfohlene Midazolam- i.m.-Dosen für Erwachsene, abhängig vom Gesundheitszustand (nach Miller, 24):  
aus Weixler D et al.; 2003

Zustand des/der Patienten/Patientin	Dosis (mg/kg)
jung, guter AZ	0,1
jung, guter AZ, ängstlich	0,12
über 60, guter AZ	0,075
über 60, schlechter AZ	0,05
über 75, schlechter AZ	0,025

In der Tabelle 3 sind von verschiedenen Autoren unterschiedliche Angaben von Darreichungsformen und Dosierungen für eine Prämedikation von Kindern zusammengefasst.

**Tabelle 3:** Zusammenfassung von Angaben zu Dosierungen von Midazolam zur Prämedikation von Kindern (Dosierungen pro kg KG):

Alter der Kinder	Applikationsart	Dosierung mg/kg Körpergewicht	Autoren
> 5 Jahre	oral	0,3-0,5	Frei et al. (1999)
4-12 Jahre	oral	0,5	Jones et.al. (1994)
1-6 Jahre	oral	0,5	Bhatt-Mehta und Rosen (1998)
1-3 Jahre	oral	0,5	Viitanen et al. (1999)
3-10 Jahre	oral	0,6	Haas et al. (1996)
3–9 Jahre	rektal	0,3	Saint-Maurice et al. (1986)
1-6 Jahre	rektal	0,3	Bhatt-Mehta und Rosen (1998)
1-10 Jahre	rektal	0,4	Buttner et al. (1989)
< 6 Jahre	rektal	0,5-0,75	Jöhr (1998)
1-10 Jahre	rektal	0,5-1,0	Cote (1999)

In der Tabelle 4 sind Dosierungsangaben für eine Sedierung bei Kindern von einigen Autoren wiedergegeben.

**Tabelle 4:** Zusammenfassung von Dosierungen für eine Sedierung bei Bewusstsein (conscious sedation) bei Kindern:

Alter der Kinder	Applikationsart	Dosierung mg/kg Körpergewicht	Autoren
1-14 Jahre	oral	0,5	Herd et al. (2006)
2–6 Jahre	oral	0,5	Uldun et al. (2008)
1–11 Jahre	oral	0,5–0,7	Day et al. (2006)
5–10 Jahre	oral	0,3	Wilson et al. (2006)
5–10 Jahre	oral	0,5	Wan et al. (2006)

Dosierungen von Midazolam sind pro Kilogramm Körpergewicht aufgelistet

### Überdosierung:

Die Symptome einer Überdosierung von Midazolam bestehen in einer Verstärkung der therapeutischen Wirkung (Sedation, tiefer Schlaf, Muskelschwäche) oder in einer paradoxen Erregung. Es können auch schwerste Atemdepressionen auftreten.

Basismaßnahmen:- Überprüfung der Vitalfunktionen (Bewusstsein, Atmung, Puls)  
- Freimachen und Freihalten der Atemwege (evtl. Absaugen)

Wenn der/die PatientIn bewusstlos ist, muss zunächst die Atmung und der Puls kontrolliert werden (Pulsoximeter, EKG). Sollte keine Atmung feststellbar sein, muss umgehend mit der Beatmung begonnen werden (ev. Intubieren, Sauerstoffzufuhr).

Flumazenil sollte nur im Ernstfall appliziert werden, nach kritischer Abschätzung von Nutzen und Risiko. Man bedenke, das Anexat® hat eine verkürzte HWZ gegenüber der Wirksubstanz. Folge = Einschränkung der Pharmakotherapie bei Auftreten eines Krampfanfalls durch eine herabgesetzte Krampfschwelle bei evtl. Mischintoxikationen.

(Kubik W.; 2007)

### **5.3. Kontraindikationen**

Kontraindikationen stellen eine Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder eines Bestandteiles des Präparates dar.

Weitere Gegenanzeigen sind ein akutes Engwinkelglaukom und krankhafte Muskelschwäche (Myasthenia gravis).

Ferner soll Midazolam bei Erkrankungen der Atemwege, welche mit einer herabgesetzten Leistung der Atemmuskulatur einhergehen, nicht angewendet werden.

Midazolam sollte bei Lebererkrankungen (stärkere und längere Wirkung des Pharmakons), Nierenfunktionsstörungen oder bei Personen mit einer Herzinsuffizienz nur unter Vorsicht appliziert werden.

Die Gabe von Dormicum bei schwangeren Frauen darf nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Als zusätzliche Gegenanzeige gilt die Gabe von Midazolam an Früh- und Neugeborenen unter 4 Monaten.

Weitere Gegenanzeigen stellen Alkohol-, Drogen-, Medikamentenabusus und psychische Erkrankungen dar.

Beim Vorliegen einer akuten Intoxikation mit Schlafmitteln oder Alkohol, Vergiftungen mit Neuroleptika, Antidepressiva oder Lithium sollte Midazolam nicht angewendet werden.

(Hoffmann; 2001)

#### **5.4. Schwangerschaft/Stillzeit**

Während der ersten beiden Schwangerschaftsdrittel liegen keine Daten über die Exposition vor.

Unerwünschte Effekte wurden bei der Anwendung von hohen Dosen Midazolam im letzten Trimenon einer Schwangerschaft, während der Geburt und bei Verwendung einer Anästhesie bei einer Sectio caesarea sowohl bei der Mutter als auch bei Fötus beobachtet (Inhalationsrisiko für die Mutter, unregelmäßige Herzfrequenz beim Fötus, Hypotonie, verminderter Saugreflex, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).

Mütter von Neugeborenen, welche während der späten Schwangerschaft chronisch Benzodiazepine erhielten, können psychisch abhängig sein, welches das Risiko für Absetzsymptome in der Postnatalperiode erhöht.

Midazolam sollte daher in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, außer wenn dies unbedingt erforderlich ist (s: Abb.6).

Stillende Mütter sollten darauf hingewiesen werden, dass Midazolam in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht, daher sollte man 24 Stunden nach Verabreichung von Midazolam nicht stillen.

(www.pharmazie.com)

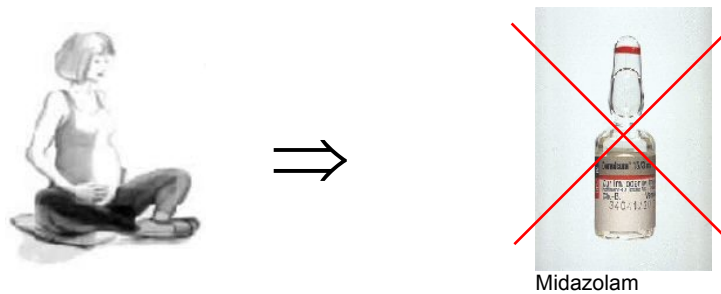


Abb. 7: keine Midazolam-Verabreichung für Schwangere

## 6. Indikationen

Midazolam findet aufgrund seiner Eigenschaften und seiner im Vergleich zu anderen Anästhetika geringen Toxizität eine breite Anwendung.

Midazolam wird im Speziellen in der Gastroenterologie, in der Kardiologie, in der Gynäkologie, in der Orthopädie, in der Neurologie, in der Chirurgie und der Anästhesie, in der Radiologie und in der Zahnheilkunde bei chirurgischen und diagnostischen Eingriffen angewendet.

(Aktories et al; 2005)

- In der Gastroenterologie:  
Zur Sedierung bei diagnostischen Maßnahmen (Gastro.-und Coloskopie).

- In der Kardiologie:  
z.b.: Bei einem Herzinfarkt können Angstzustände und Erregungszustände unterdrückt werden.
- In der Gynäkologie:  
Einsatz bei der Geburtshilfe aufgrund der sedierenden und der muskelrelaxierenden Eigenschaft.
- In der Neurologie:  
In der Neurologie wird Midazolam wegen des antikonvulsiven Effektes zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt.  
(Aktories et al; 2005)
- In der Palliativmedizin:  
Bei Schlafstörungen wird Midazolam eingesetzt (hypnotische Wirkung), um Angstzustände zu lindern  
(Bausewein C.; 2005)
- In der Anästhesie:
  - als Basissedierung vor diagnostischen und chirurgischen Eingriffen
  - zur Prämedikation vor der Narkoseeinleitung
 Als Prämedikation wird die präoperative Gabe von Medikamenten bezeichnet. Das Ziel ist eine psychische Dämpfung, eine Anxiolyse und die Unterdrückung von Nebenwirkungen der Narkosemittel.  
(Larsen R; 2002; Aktories et al; 2005)
  - als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen
  - Midazolam wird in der Intensivmedizin verwendet, um PatientInnen über einen längeren Zeitraum zu relaxieren, wenn sie intubiert sind.
- In der Radiologie:  
zur Sedierung bei Kindern, um radiologische Techniken (CT, MRI) durchführen zu können
- In der Zahnheilkunde (siehe Punkt 9)  
  
(Aktories et al; 2005; Whitwam et al ; 1995)

## 7. Interaktionen mit anderen Pharmaka

Der Metabolismus von Midazolam wird maßgeblich durch das Cytochrom P-450-3A4 (CYP3A4) Isozym gesteuert. Durch Inhibitoren und Induktoren dieses Isozyms können Wechselwirkungen mit Midazolam entstehen.

### Erythromycin (Makrolidantibiotikum):

Die Wechselwirkung zwischen Erythromycin und Midazolam ist bedeutsam. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dormicum und Erythromycin nimmt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam um 3 Stunden zu (3,5 auf 6.2). Die Verordnung von Midazolam für PatientInnen, die Erythromycin erhalten, ist daher nicht empfehlenswert. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Midazolam-Dosis daher um 55-75% reduziert werden.

(Hoffmann; 2001; Marino P. et al; 2002)

### Itraconazol; Fluconazol (Antimykotika):

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Dormicum mit Itraconazol und Fluconazol nimmt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam von 2,9 auf 4,4 Stunden (Fluconazol) bzw. auf 7 Stunden (Itraconazol) zu. Eine verlängerte Wirkdauer resultiert daraus.

(Hoffmann; 2001)

### Diltiazem, Verapamil (Calciumantagonisten):

Durch diese Präparate wird die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Dosis von Midazolam daher reduziert werden.

(Bardenheuer H.et al; 2004)

#### Ketoconazol (Antimykotikum):

Dieses Antimykotikum verstärkt die Wirkung von Midazolam, daher wird eine Dosisanpassung von Midazolam empfohlen.

(Marino P. et al; 2002)

#### Rifampin (Antimykotikum):

Eine gleichzeitige Anwendung von Rifampin und Midazolam führt zu einer abgeschwächten Wirkung von Midazolam. Um eine ausreichende Sedation zu erreichen, sollte daher eine höhere Dosis von Midazolam verabreicht werden.

(Marino P. et al; 2002)

Vorsicht ist geboten, wenn Midazolam mit zentralnervös dämpfenden Medikamenten und/oder mit Alkohol eingenommen wird, da sich die Wirkung wechselseitig verstärkt. Solche Medikamente sind z.B: Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilantia, Hypnotika, Narkotika, Antihistaminika, Analgetika, oder Antiepileptiker.

(Aktories et al; 2005)

#### Ebenfalls sind Interaktionen mit Grapefruits beschrieben

Vor einer oralen Verabreichung von Midazolam sollte vom Verzehr einer Grapefruit abgeraten werden. Der Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450-3A4 im Darm und in der Leber. Es folgt aufgrund einer verzögerten Resorption und eines reduzierten First-Pass-Effektes, eine Steigerung der Bioverfügbarkeit (etwa 35%) und eine daraus resultierende lang anhaltende Sedierung.

Da nur die intestinale CYP3A Aktivität beeinträchtigt wird, gibt es auf eine i.v. Verabreichung von Midazolam keinerlei Reaktion.

(Bardenheuer H.et al; 2004; Goho C.; 2001)

## 8. Empfehlung zur Anwendung von Midazolam

### Voraussetzungen für die Sedierung:

- Prüfung des allgemeinen Gesundheitszustandes
- Einordnung in ASA-Risikogruppe
- Der behandelnde Arzt muss die Komplikationen einer oberflächlichen und tiefen Sedierung beherrschen.
- Eine Person (Arzt/Pflegekraft) zur Überwachung
- Tiefe Sedierung: Anwesenheit eines Arztes obligat, der die erweiterten lebensrettenden Maßnahmen sicher beherrscht.
- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern (Kinder bis zum 16. Lebensjahr)  
(Meyer et al.; 2005; Krauss et al.; 2006)

### Generelle Anforderungen:

#### Personen, welche sedieren, müssen:

- Wirkungen und Nebenwirkung der verwendeten Sedativa/Analgetika kennen
- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verwendeten Sedativa/Analgetika kennen
- Antagonisten und deren korrekte Anwendung kennen
- eine präoperative Evaluation und Präparation des/der Patienten/Patientin durchführen (Grunderkrankungen)
- Intraoperatives Monitoring durchführen
  - Operateur-Monitor
  - Visuelles, interaktives Monitoring
  - Technisches Monitoring
- Kardiorespiratorische Komplikationen sofort erkennen und behandeln können
- Atemwege freihalten und den/die Patienten/Patientin künstlich beatmen können

Sichere Entlassung gewährleisten. Aus Sicherheitsgründen und aufgrund rechtlicher Aspekte sind zwingend notwendig:

- umfassende Dokumentation (Gewicht; Sauerstoffsättigung; Puls; Blutdruck)
- schriftliche pre-/postoperative Anweisungen
- schriftliche Einwilligung
- klare Dokumentation in der Krankengeschichte

(Braü M; 2006)

## 8.1. Überwachung während der Sedierung

### Überwachungsprotokoll

- Tiefe der Sedierung (Bewusstseinslage)
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Blutdruck
- Sauerstoffsättigung
- Medikamente: Applikationsweg, Zeit, Dosis, Reaktion des/der Patienten/Patientin
- Feststellung des zurückgekehrten normalen Bewusstseinszustands
- Zeit und Zustand bei Entlassung

(Meyer et al.; 2005)

### Monitoring

- Blutdruckmessung  
Vor dem Eingriff und vor Verabreichung von Medikamenten ist eine Blutdruckmessung zur Risikoeinstufung erforderlich.  
Während des Eingriffs sollte in kurzen Zeitabständen eine Blutdruckmessung erfolgen.
- EKG  
eine kontinuierliche EKG Überwachung ist nur bei herzkranken PatientInnen indiziert.

- Pulsoximetrie:

Unser Körper braucht eine bestimmte Menge Sauerstoff, damit er funktionstüchtig bleibt. Die optimale Sauerstoffsättigung des Blutes sollte zwischen 94 und 98 Prozent liegen. Dieser Wert entspricht dem Prozentsatz roter Blutfarbstoff-Moleküle. In der Medizin ist die Sauerstoffsättigung eine wichtige Richtgröße bei künstlicher Beatmung und wird bei Intensiv- und NotfallpatientInnen routinemäßig überwacht. Dies geschieht mit Hilfe des Pulsoximeters in Form eines Clips, der auf einen Fingernagel oder ein anderes gut durchblutetes Körperteil wie z.B das Ohrläppchen geklemmt wird.

Der Finger wird mittels einer Leuchtquelle durchleuchtet und mittels eines Sensors wird gemessen, welche Anteile des Lichtes den Finger durchdringen und welche Anteile absorbiert werden.

Je nach Sättigungsgrad des Blutes mit Sauerstoff dringen verschieden große Lichtanteile durch den Finger. Das am Clip angeschlossene Gerät errechnet so den Sauerstoff-Sättigungswert und zeigt dies am Display dem Arzt an.

Das durch den Herzschlag verursachte Pulsieren der Blutgefäße kann auch gemessen und angezeigt werden.

Bei den meisten Geräten lassen sich auch Grenzwerte einstellen, bei deren Erreichen ein Alarm ausgelöst wird, was besonders in der Intensivmedizin von enormer Bedeutung ist.

([www.arztekammer-bw.de](http://www.arztekammer-bw.de))



Abb.8: PEARL 100L, Digitales Tischpulsoximeter

## Möglichkeit zur präoperativen Risikoeinschätzung des/der Patienten/Patientin

Die ASA-Klassifikation teilt die PatientInnen sowohl aufgrund objektiver Befunde als auch unter Berücksichtigung des subjektiven, allgemeinen klinischen Eindrucks in Risikogruppen ein. Nach der ASA-Einteilung werden fünf Gruppen unterschieden.

### **Risikogruppen für Narkose/ Sedierung:**

#### **ASA-Kriterien (American Society of Anesthesiologists)**

Klasse/Gruppe und Beschreibung	Beispiele	Eignung für Sedierung
<b>1</b> gesunde(r) PatientIn	keine Vorerkrankungen	Ausgezeichnet
<b>2</b> PatientIn mit leichter systemischer Erkrankung	leichtes Asthma, eingestelltes Krampfleiden, Anämie, gut eingestellter Diabetes mellitus	Meist gut
<b>3</b> PatientIn mit schwerer systemischer Erkrankung	Mittelschweres bis schweres Asthma, schlecht eingestelltes Krampfleiden, Pneumonie, schlecht eingestellter DM, mäßiges Übergewicht	Mäßig bis schlecht; Risiko-Nutzen-Abwägung
<b>4</b> PatientIn mit lebensbedrohlich schwerer systemischer Erkrankung	Schwere bronchopulmonale Dysplasie, Sepsis, Fortgeschrittenes Stadium einer respiratorischen Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz	Schlecht, Nutzen rechtfertigt selten das Risiko
<b>5</b> moribunder PatientIn, der ohne den Eingriff nicht überlebt	Septischer Schock, schweres Trauma	Sehr schlecht

(Krauss et al.; 2006)

### Minimale Arbeitsplatzanforderungen (laut ASA)

- Sauerstoffanschluss
- Reservesauerstoffflasche
- Beatmungsbeutel
- Intubationsmaterial
- Notfallmedikamente
- Defibrillator
- Pulsoximeter
- Nichtinvasiver Blutdruckmonitor
- EKG

(Meyer et al.; 2005)

## **9. Anwendung von Midazolam als Sedativum in der oralen Chirurgie**

### Spezielle Indikationen

Die Sedierung bzw. Analgosedierung kann für therapeutische und diagnostische Maßnahmen sehr sinnvoll sein, da die Behandlung unter geringer Beeinflussung der Herz-Kreislauffunktion, der Atmung und der Befindlichkeit des/der Patienten/Patientin durchgeführt werden kann. Durch die Sedierung werden außerdem für den Behandler geeignete Arbeitsbedingungen geschaffen. Die Patienten zeigen sich kooperativ, da sie weder Angst noch Stress empfinden.

(Zebuhr Y. et al; 2007)

Kinder/Erwachsene:

- bei einer Zahnarztphobie
- bei multiplen Zahnschäden
- mit mangelnder Compliance
- mit einer kognitiven Retardierung und/oder sozialen Unreife
- bei Würgereiz
- bei PatientInnen mit Epilepsie

## Präparate

Midazolampräparate sind als Tabletten, Ampullen und als Midazolam-Saft erhältlich.

Ampullen (für i.v., i.m.; rektale Applikation) zu 5 mg/1 ml; 5 mg/5 ml; 15 mg/3 ml und 50 mg/ 10 ml erhältlich

Tabletten zu 7,5 mg und 15 mg erhältlich

Der Sirup wird mit einem Zusatz von z.B.:Kirschsaft vermengt damit dieser nicht zu bitter ist. Der Cherry -flavoured syrup ist nur in der USA erhältlich.

## Mögliche Dosierung

Dosis bei Kindern:

oral = 0,25 bis 1 mg; rektal = 0,5 bis 1 mg; i.v. = 0,02 bis 0,1 mg

Berechnung der Sirup-Konzentration:

Körpergewicht geteilt durch 5 = Saft in ml (1ml Midazolam-Saft enthält 2,0 mg Midazolam)

Dosis bei Erwachsene:

oral und rektal = 7,5 bis 15 mg Gesamtdosis; i.v. 1 bis 3 mg GD;

Für Kinder empfiehlt sich der Saft als Applikationsform (etwa 30 Minuten vor Beginn der Behandlung).

Bei Erwachsenen werden die Tabletten bzw. die intravenöse Verabreichung bevorzugt.

Die i.v. Applikation hat gegenüber der oralen Gabe den Vorteil, dass sich durch Titrierung der gewünschte Effekt exakt erzielen lässt.

## Ein möglicher Behandlungsablauf bei einer Sedierung mit Midazolam

vor Behandlungsbeginn:

Man beginnt mit der Klinischen und Diagnostischen Abklärung. Danach muss eine ausführliche Gesprächsführung erfolgen (Anamnese, Behandlungsablauf mit etwaigen Komplikationen, was ist im Anschluss der Behandlung zu beachten, Begleitpersonen, Alternativen, Kosten).

Eine Schriftliche Einwilligung der Eltern wird bei Kindern unter dem 16. Lebensjahr benötigt.

Wichtig sind eine umfassende Dokumentation (Gewicht; Sauerstoffsättigung; Puls; Blutdruck) -vor, während und nach der Therapie.

Behandlung:

Kinder müssen zuerst abgewogen werden, damit man die Dosis (orale Gabe) von Midazolam berechnen kann.

Nach Applikation vom Midazolam wartet man, bis der gewünschte Sedierungsgrad erreicht ist und beginnt sogleich mit der Behandlung (Midazolam hat eine sehr kurze Halbwertszeit).

Während der Behandlung sind ein visuelles und ein technisches Monitoring unabdingbar (Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung), um Komplikationen schnellstmöglich zu erkennen und zu behandeln. Atemdepression und ein verminderter Blutdruck treten als häufigste Nebenwirkungen auf.

nach Abschluss der Behandlung:

Der/die PatientIn muss nach Beendigung der Therapie zur Beobachtung und zur Kontrolle Vorort bleiben, bis eine sichere Entlassung gewährleistet ist.

Abschließend wird der Behandlungsverlauf dokumentiert.

Arbeitsplatz

Blutdruckmessgerät

Pulsoximeter

Sauerstoffgerät

Notfallkoffer

Anexate®

## Präoperative Möglichkeiten zur Kategorisierung von PatientInnen

Um die Behandelbarkeit von PatientInnen schon präoperativ abschätzen zu können, gibt es Tests und Fragebögen zur besseren Einstufung von PatientInnen.

So könnte ein Fragebogen zur Selbstbeschreibung vor einem Eingriff mit Midazolam aussehen:

Name \_\_\_\_\_  
 Vorname \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_ Jahre  
 Pat. Nr. \_\_\_\_\_  
 Beruf \_\_\_\_\_ Geschlecht m/w  
 Datum \_\_\_\_\_  
 Uhrzeit \_\_\_\_\_

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Fragestellung die Zahl für die von Ihnen gewählte Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.

Nutzen Sie bitte folgende Antwortmöglichkeiten:

Überhaupt nicht:	1
Ein wenig:	2
Ziemlich:	3
Sehr:	4

### Während ich jetzt beim Zahnarzt sitze, .....

1	bin ich ruhig.				
2	fühle ich mich geborgen.				
3	fühle ich mich angespannt.				
4	bin ich bekümmert.				
5	bin ich gelöst.				
6	bin ich aufgeregt.				
7	bin ich besorgt, dass etwas schief gehen könnte.				
8	fühle ich mich ausgeruht.				
9	bin ich beunruhigt.				
10	fühle ich mich wohl.				
11	fühle ich mich selbstsicher.				
12	bin ich nervös.				
13	bin ich zappelig.				
14	bin ich verkrampft.				
15	bin ich entspannt.				
16	bin ich zufrieden.				
17	bin ich besorgt.				
18	bin ich überreizt.				
19	bin ich froh.				
20	bin ich vergnügt.				

Dieser Fragebogen von Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger entworfen, gibt Auskunft über den Angstzustand des Patienten. Ein Wert von 80 entspricht maximaler Angst und ein Wert von 20 bedeutet, der Patient hat keine Angst hat.

### **Anwendungsbeispiele aus der Literatur:**

Evaluation of third molar surgery by patients choosing between local anaesthesia alone and with additional conscious sedation. (Alter: 11-61 Jahre; Applikationsart: i.v.) von Jürgens et al.;1995 beschrieben

426 PatientInnen zwischen 11 und 61 Jahren, wurden über ihr intra- und postoperative Empfinden während einer ambulanten, operativen Weisheitszahnentfernung befragt. Die Mehrheit (335 PatientInnen) der PatientInnen haben sich für eine Sedierung (0,1 mg/kg i.v.) mit Midazolam entschieden, der Rest (91 PatientInnen) wählte eine herkömmliche Lokalanästhesie. Es wurde ein Fragebogen ausgewertet, bei dem der intra- und postoperativen Zeitraum, Schmerzen und die Analgetikaeinnahme erfasst und bewertet wurden.

Das sedierte Kollektiv hat den Eingriff als signifikant "angenehmer" bewertet, jedoch bestand kein Unterschied hinsichtlich der Einschätzung des postoperativen Zeitraumes. Hier konnte bei sedierten PatientInnen eine erhöhte Analgetikaeinnahme festgestellt werden.

A study of the effectiveness of oral midazolam sedation for orthodontic extraction of permanent teeth in children: a prospective, randomised, controlled, crossover trial. (Alter: 10-16 Jahre; Applikationsart: per os) von Wilson et al.; 2002 beschrieben

Es wurde eine Studie durchgeführt, bei welcher insgesamt 26 Kindern im Alter von 10–16 Jahren (ASA I) die Prämolaren oder Eckzähne aus kieferorthopädischen Gründen in zwei Sitzungen extrahiert wurden, wobei in der ersten Sitzung mit Midazolam und beim zweiten Mal mit Lachgas und Sauerstoff sediert wurde. Verhalten, Akzeptanz der PatientInnen und PatientInnenzufriedenheit wurden am

Ende der Behandlung bewertet. Dormicum wurde per os mit 0,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Bei beiden Methoden erfolgte eine Überwachung von Herzfrequenz, arterieller Sauerstoffsättigung, Atmung und Verhalten. Diese Studie, bei der 12 männliche und 14 weibliche Teilnehmer beteiligt waren, ergab, dass die mittlere Herzfrequenz und die Atemfrequenz für beide Gruppen ähnlich und innerhalb der klinischen akzeptablen Grenzen waren. Der unterste Mittelwert der arteriellen Sauerstoffsättigung für Lachgas war bei 97,7% und bei Midazolam bei 95%.

Nach der Befragung der PatientInnen würden 20 Kinder die Sedierung mit Midazolam und 6 Kinder die Methode mit Lachgas bevorzugen.

Implant surgery for a patient with Parkinson's disease controlled by intravenous midazolam: a case report. (Alter: 72 Jahre; Applikationsart: i.v.) von Kubo et al.; 2004 beschrieben

Fallbericht:

Ein 72-jähriger männlicher Patient mit der Parkinsonschen Krankheit wurde in die Zahnklinik Kyushu Universität, Japan aufgrund der erschwerten Behandlungsbedingungen überwiesen. Der Patient hatte Schmerzen aufgrund eines gelockerten Implantates–im Oberkiefer bestand eine implantatgestützte prothetische Versorgung. In den folgenden Sitzungen wurden unter Sedierung mit Midazolam i.v. das Implantat entfernt, neue Implantate gesetzt und im Anschluss eine neue prothetische Arbeit hergestellt. Es zeigte sich eine positive Wirkung durch die Sedierung auf das Verhalten des Patienten mit Parkinson während der Behandlung. Daher wurde dieses Präparat als Beruhigungsmittel der Wahl für chirurgische Eingriffe von PatientInnen mit Körperkrankheitsleiden betrachtet.

Treatment of deciduous teeth under rectal Midazolam sedation (Alter: Kinder; Applikationsart:rectal, p.o.) von Krämer et al.; 1991 beschrieben

In einer klinischen Studie wurden zwei Verabreichungsformen von Midazolam (p.o. und rectal) bei der Milchzahnsanierung unkooperativer Kinder verglichen. Bei beiden Applikationsarten war die Qualität der Sedierung gleichwertig. Vorteile der

rektalen Gabe von Midazolam waren eine bessere Dosisanpassung, mit der Behandlung konnte eher angefangen werden als bei oraler Gabe, die Sedierung war von kürzerer Dauer und es wurde weniger mg/kg Midazolam benötigt, um einen gleichen Status der Sedierung zu erhalten wie bei oraler Verabreichung.

The effects of midazolam on pediatric patients with asthma.

(Alter: 19–65 Monate; Applikationsart: per os) von Kil N et al.; 2003 beschrieben

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Sicherheit und die Wirkung von Midazolam bei PatientInnen mit Asthma während Zahnbehandlungen zu bewerten.

24 Kinder im Alter von 19–65 Monaten wurden während der Zahnbehandlung mit Midazolam (per os: 0,5 mg/kg Körpergewicht) sediert, wobei die Sauerstoffsättigung, die Atmungsrate und die Pulsrate (vorher, während, sofort danach und 30 Minuten danach) kontrolliert wurden.

Ergebnis: Die Sauerstoffsättigung lag zwischen 94–95%, die Pulsrate und die Atmungsrate nahmen nur vorübergehend zu.

Schlussfolgerung: Oral verabreichtes Midazolam mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht ist eine sichere Sedierungsmethode mit wenig Nebenwirkungen; wird daher auch für die Behandlung von jungen PatientInnen mit Asthma empfohlen.

## **10. Kommentare zur Anwendung von Midazolam**

Expertenmeinungen zur ambulanten Anwendung von Midazolam in der Zahnmedizin:

Der gewünschte Sedierungsgrad wird nur durch ein Titrieren des Medikamentes sichergestellt, wie es Prof. Dr. Schneck in seinem Kommentar beschreibt.

**Prof. Dr. Hajo Schneck, München:** Chefarzt der Anästhesie-Abteilung Kreisklinik Ebersberg/Oberbayern

„Bei vernünftiger Dosierung oder geringen Dosierungsabweichungen sind keine kardiovaskulären Auswirkungen zu erwarten.“

Selbstverständlich bleibt dabei die Wirkung der Hauptindikation (=Puls- und Blutdrucksenkung) bestehen.

Insbesondere gibt es keine Sensibilisierung des kardialen Reizleitungs- und -erregungssystems gegen Katecholamine.

Eine richtige Dosierung kann man nur durch Titrieren des Medikamentes sicherstellen, dabei beginnt man mit einer geringen Dosis und wiederholt diese so oft, bis der gewünschte Sedierungsgrad erreicht ist (individuelle Dosierung). Bei oraler Medikation sind gewünschte Effekte nicht immer sicherzustellen.

Daher ist eher die i.v. oder inhalative Verabreichung (z.B.: Lachgas) zu bevorzugen, um eine effektive Sedierung zu gewährleisten.

In Bayern ist die Sedierung in der Ausbildung zum Kinderzahnarzt im Rahmen des Curriculums involviert.“

Laut Dr. Georg Schiller ist die Zahnextraktion im Akutstadium eine Indikation für eine Sedierung bei Kindern zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr.

**Dr. Georg Schiller, Graz:** Kinderzahnarzt in Graz

Seine Vorgehensweise bei der Verwendung von Midazolam als Sedativum in der Praxis:

Wer wird sediert: nur Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren

Indikation: 1 Zahnextraktion (Akutstadium), nur bei absolut gesunden PatientInnen

Bei ersichtlichem längerem Zeitaufwand wird eine Narkose oder Lachgas verwendet (z.B: Extraktion von einem Wurzelrest)

Dosierung: oral: 0,5 mg/kg KG (Kind)

Begleitung: immer 2 Personen

Behandlung nur nachmittags; Sedierung unter ruhigen Verhältnissen

Klinische Überwachung, Pulsoximeter und Sauerstoff vor Ort

Dokumentation

Erfolgsquoten: bei 9 von 10 PatientInnen wird eine erfolgreiche Sedierung durchgeführt

Komplikationen: bisher keine

Dr. Gerfried Ringel weist darauf hin, dass die Anwendung von Midazolam und gegebenenfalls dem Anexat mit großer Sorgfalt und Respekt verabreicht werden muss.

**Dr. Ringel Gerfried, Graz:** Anästhesist

„Die Anwendung von Midazolam und gegebenenfalls Anexate müssen immer mit großem Respekt vor der pharmakologischen Keule, die beide Präparate darstellen, verabreicht werden.

Der Unterschied zwischen der Theorie und der Praxis können erheblich sein.“

Da bisher noch keine Präzedenzfälle bekannt wurden, sind klare Richtlinien zur Anwendung von Midazolam nicht festgelegt. Es wird eine juristische Abklärung bezüglich der Handhabung von Midazolam und deren Anexat antizipiert.

**Stellungnahme der Landeszahnärztekammer Steiermark:**

**Vizepräsident der Landeszahnärztekammer Steiermark Dr. Fürtinger:**

„Zum Thema-Sedierung mittels Midazolam in der oralen Chirurgie- gab es bis dato noch keine klaren Weisungen über das Behandlungsregime und so haben wir uns in den vergangenen Monaten intensiv mit dieser Thematik beschäftigt. Wir konnten einige Richtlinien für die Behandlung mit Midazolam definieren (siehe unten), jedoch ist auf weitere juristische Klärung zu warten.“

## **Kammeramtsdirektor der Österreichischen Zahnärztekammer**

### **Dr. Krainhöfner (Jurist):**

Entscheidend ist der Zweck, für den das Arzneimittel verabreicht wird. Ist dieser die Herstellung einer Vollnarkose, ist die Anwendung durch Zahnärzte allein nicht zulässig. Die Anwendung für jeden anderen Zweck, der im Zusammenhang mit der Ausübung des zahnärztlichen Berufs steht, liegt in der beruflichen Verantwortung des einzelnen Zahnarztes.

Es ist jeder Zahnarzt- neben der grundsätzlichen Verpflichtung, nur Leistungen zu erbringen, für die er die entsprechende Ausbildung absolviert hat- egal ob vor Anwendung oder Verschreibung- verpflichtet, sich über die Wirkungsweise und die Nebenwirkungen von Medikamenten zu informieren.

Exakte Klarheit über einzelne Produkte wird erst nach entsprechender Judikatur zu erzielen sein.

### **Univ. Prof. Dr. Arnetzl; Univ.ZMK Graz; Funktionär der Zahnärztekammer:**

Die fachlichen Inhalte werden prinzipiell im Gegenstand -Pharmakologie- im Rahmen des Zahnmedizinstudiums gelehrt. Während des Studiums erfolgt die Verabreichung unter Aufsicht. Nach Ausbildungsende ist die Sedierung in post graduate Ausbildungen zu erlernen wie auch z.B.: die Anwendung von Lachgas.

### **Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend:**

Gemäß § 48 Ärzte G 1998, BGBl. I Nr. 169, in der geltenden Fassung, darf der/die Arzt/Ärztin die Erste Hilfe im Falle drohender Lebensgefahr nicht verweigern.

Sofern im Zuge einer zahnärztlichen Behandlung eine Notfallsituation eintritt, hat der/die behandelnde Zahnarzt/Zahnärztin selbstredend die erforderlichen Notfallmaßnahmen zu setzen und Notfallmedikamente zu verabreichen. In diesem Sinne fallen unter die gemäß § 37 ZÄG für die Ausübung des zahnärztlichen

Berufs vorrätig zu haltenden Arzneimitteln auch die erforderlichen Notfallmedikamente.

Diese sich aus den zahnärztlichen Berufspflichten ergebenden Rechtslage findet beispielsweise auch in den Autonomen Honorarrichtlinien der Österreichischen Zahnärztekammer ihren Niederschlag, wonach für die „Hilfe bei Kollaps“ eine ausdrückliche Honorarposition vorgesehen ist.

Hier wird ersichtlich wie komplex die Gesetzeslage ist, denn bei einem Notfall z.B. bei Epilepsie, müsste bei einem Notfall gegebenenfalls Gewacalm i.v. verabreicht werden, jedoch darf das Präparat Midazolam nicht ohne entsprechender Ausbildung i.v. injiziert werden.

### **Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde**

„60–80% der Bevölkerung geben ein Angstgefühl vor dem Zahnarztbesuch an. 20% beurteilen sich als hochängstlich, 5% vermeiden den Besuch beim Zahnarzt und leiden unter ICD10, 40.2 unter der sog. Zahnbehandlungsphobie.

Anxiolytische Therapie: ergänzend zur normalen Behandlung ist es das Ziel, dem/der Patienten/Patientin eine dauerhaft zahnärztliche Betreuung zu ermöglichen. Es bietet sich an:

Primär anxiolytische Verfahren:

- nicht medikamentöse Verfahren: psychotherapeutische Intervention, Hypnose, schmerzreduzierende Verfahren
- medikamentöse Verfahren: Prämedikation, Sedierung, Analgosedierung

Primär schmerzreduzierende Verfahren:

- medikamentöses Vorgehen: Lokalanästhesie, Narkose
- nicht medikamentöses Vorgehen: Audioanalgesie, TENS, Akupunktur

Um hochängstliche PatientInnen notfallsmäßig behandeln zu können, stellt die Prämedikation mit Midazolam oral 0,18–0,2 mg/kg KG für Anxiolyse ein geeignetes Verfahren dar. Die Überwachung mittels Pulsoximetrie stellt conditio sine qua non dar.

## 11. Diskussion

Wie in der Einführung beschrieben, können Erwartungsangst und Stress bei PatientInnen negative psychische Gefühle und negative Reaktionen hervorrufen. Daher sollte es das Ziel sein, einen ambulanten operativen Eingriff für den/die PatientInnen möglichst stressfrei zu gestalten und emotionale Belastungen gering zu halten. Eine Sedierung mit dem Präparat Midazolam scheint für eine angstfreie und stressfreie Behandlung ein geeignetes Mittel zu sein.

In den vorangegangenen Kapiteln wurde gezeigt, wie Midazolam chemisch zusammengesetzt ist und auf den menschlichen Organismus wirkt.

Midazolam ist wasserlöslich und daher auf vielfältige Art und Weise applizierbar. Es kann oral, intravenös, rektal, intranasal, intramuskulär und sublingual verabreicht werden (Frei et al.; 1999).

In Tablettenform kann Midazolam per os ab dem 5 – 7 Lebensjahr in der Dosierung von 0,3 – 0,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Die Dosierung mit Tabletten gestaltet sich jedoch aufgrund der fixen Tablettengröße als schwierig, weshalb die meisten Kinder einen Sirup erhalten. Da ein kommerziell hergestellter Midazolam Sirup erst seit kurzem erhältlich ist, wurde bislang zu Hausmixturen (in der Apotheke zubereitet) gegriffen. Hierbei wird der unangenehm bittere Geschmack mit Hilfe von diversen Additiven (z.B: Hollunder-, Kirschsaff) zu einem süßen Sirup verdünnt.

Die orale Gabe von Midazolam führt bereits nach 10 Minuten zu einem beginnenden Sedierungseffekt, der bis 30 Minuten nach Einnahme an Intensität zunimmt. Das Ausmaß des Sedierungsgrades ist im individuellen Fall nicht vorhersehbar. Hier wäre eine intravenöse Applikation des Präparates von Vorteil, da eine Titration bis zum gewünschten Effekt erfolgen kann (Prof. Dr. Schneck).

Vor Beginn der Therapie ist ein ausführliches, therapeutisches Gespräch mit einem Anamnese- und Aufklärungsbogen (inkl. Risiken) unabdingbar. Eine Dokumentation während und nach dem Eingriff ist aus rechtlichen Gründen

unbedingt notwendig. Arzt und Personal müssen über etwaige Komplikationen und daraufhin notwendiges Management geschult sein.

Das Vorhandensein von Pulsoximeter, Sauerstoff und Antidot sind Anforderungen, die für die Behandlung mit Midazolam erfüllt werden müssen. Die eingesetzten Geräte müssen am aktuellen Stand der Technik sein und stets gewartet werden (Bräu M; 2006).

Eine Sedierung mit Midazolam erscheint für ambulante oralchirurgische Eingriffe sehr gut geeignet, da es ein kurzwirksames Benzodiazepin mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Halbwertszeit ist, somit die Zeit für postoperative Nachbetreuung verkürzt und das Risiko auftretender Nebenwirkungen außerhalb der Praxis/Klinik vermindert werden.

Häufig wird eine Sedierung mit Dormicum bei operativen Weisheitszahnentfernungen beschrieben. Außerdem wird sie bei Implantationen, Augmentationen, Biopsien, Extraktionen und konservativen Behandlungen eingesetzt (Jürgens et al.; 1995; Runes et al.; 1996; Ram et al.; 1994).

Das sedierte Kollektiv empfindet in der Regel den chirurgischen Eingriff als signifikant angenehmer (Jürgens et al.; 1995) und bevorzugt diese Methode gegenüber dem Lachgas (Wilson et al.; 2002).

Es werden wenige Nebenwirkungen wie Übelkeit, Unruhe, Synkopen beschrieben, jedoch wurde postoperativ eine erhöhte Analgetikaeinnahme festgestellt (Jürgens et al.; 1995).

Die Pulsrate und die Sauerstoffsättigung ergeben keine signifikanten Schwankungen zum Normalbereich während der Behandlung (Wilson et al.; 2002; Zacharas et al.; 1994).

Auch für PatientInnen mit Parkinson wird Midazolam als Beruhigungsmittel der Wahl betrachtet (Kubo et al.; 2004).

Für unkooperative Kinder und AngstpatientInnen wird Dormicum als eine gute Alternative zur allgemeinen Anästhesie vorgeschlagen (Krämer et al.; 1991).

Abschließend ist festzuhalten, dass der Einsatz von Midazolam in der oralen Chirurgie unter Berücksichtigung aller notwendigen Voraussetzungen eine sehr gute und erfolgreiche Behandlung für ängstliche und schmerzempfindliche PatientInnen, sei es Kind oder Erwachsener, ist.

Da für die Verabreichung von Midazolam die Kenntnisse über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik essentiell sind und bei etwaigen Notfallsituationen deren Management gefordert wird, bedarf es einer speziellen Ausbildung.

In Graz werden im Rahmen des Diplomstudiums Zahnmedizin die fachlichen Inhalte der Pharmakologie von Midazolam gelehrt bzw. im Rahmen des Praktikums die Anwendung demonstriert, somit ist eine orale Applikation von Dormicum mit zusätzlicher Ausbildung nach Beendigung des Studiums (It. Zahnärztekammer Vizepräsident Dr. Fürtinger, Univ. Prof. Dr. Arnetzl) erlaubt. Bei Eintritt eines Notfalls, bei dem das Antidot Flumazenil i.v. appliziert werden soll, ist ein Dr. med. dent. nicht befugt, dies zu verabreichen, da keine vertiefte Ausbildung für eine intravenöse Gabe vorliegt.

Bezüglich der forensischen Situation gibt es noch offene Fragen im Bezug auf die Verabreichung von Midazolam durch den Zahnarzt, welche juristisch geklärt werden müssen.

Als Zusammenfassung der teilweise differierenden Richtlinien im Bezug auf Dosierung und Applikationsart, soll hier ein plausibles Konzept zur Anwendung von Midazolam in der oralen Chirurgie in Form einer Tabelle vorgestellt werden.

**Als Zusammenfassung von Literatur und Stellungnahmen könnte ein mögliches Konzept für die Anwendung von Midazolam als Sedativum in der Praxis für den Zahnarzt (Dr. med. dent.) so aussehen:**

Gesunde(r) PatientIn ASA-Gruppe I und II	Gesundheitszustand ASA-Gruppe III	PatientInnen der ASA-Gruppe IV und V
- Sedierung möglich - Keine weitere Abklärung notwendig - Keine/geringe Kompl. zu erwarten	- primäre Abklärung - Anwesenheit eines Anästhesisten	- keine Sedierung empfohlen
<i>Hauptindikationen</i>	<i>Kinder:</i> - kurz andauernde Zahnärztliche Eingriffe	<i>Erwachsene:</i> - AngstpatientInnen - EpilepsiepatientInnen - dystone PatientInnen
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine</li> <li>- Myasthenia gravis</li> <li>- Alk.- Drogen.-und Medikamentenabusus</li> <li>- Schwangere</li> <li>- Engwinkelglaukom</li> <li>- Lebererkrankung</li> <li>- Atemwegserkrankung</li> <li>- Psychische Erkrankung</li> </ul>	
Applikationsart	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral (Sirup, Tablette) (Nachteil nicht titrierbar)</li> <li>- i.v., i.m., rektal -&gt; nur von Allgemeinmedizinern, Anästhesisten oder Zahnärzten mit entsprechender Zusatzausbildung anzuwenden</li> </ul>	
Empfohlene Dosis	Kind	Erwachsener
	p.o.: 0,5 mg/kg KG	7,5 mg GD
	i.v. 0,02-0,1 mg/kg	1-3 mg GD
	i.m. 0,1 mg/kg	2,5-10 mg GD
	rektal 0,5-1,0 mg/kg	7,5-15 mg GD
Überwachung/Geräte/Anforderungen/ Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinische Überwachung</li> <li>- Pulsoximetrie</li> <li>- Blutdruck</li> <li>- Sauerstoffanschluß</li> <li>- Notfallequipment</li> </ul>	
Antidot	Flumazenil <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene: Erstdosis 0,2 mg; Nachdosierung 0.1mg (abhängig von Wirkung); GD max. = 1mg</li> <li>- Kinder: 0,01mg/kg; GD max. = 0,5 mg/kg</li> </ul>	
<b>Ein Muss: Dokumentation/Begleitperson(en)/Nachsorge</b>		

**Diese Angaben sind nur Richtlinien, die gegebenenfalls an die individuelle Situation des/der Patienten/Patientin angepasst werden müssen. Sedierungen bei PatientInnen mit einer bekannten Krankheitsgeschichte bedürfen besonderer Observanz sowie der Kenntnis über die möglichen Folgen und deren Management.**

## **11.1. Konklusion**

Durch diese Diplomarbeit wird aufgezeigt, dass Midazolam in der heutigen Medizin einen wichtigen Stellenwert einnimmt, und auch für die Zahnmedizin als gut verträgliches Sedativum geeignet scheint.

Das Präparat kommt aufgrund seiner positiven Eigenschaften vielfältig zum Einsatz, sei es als Sedativum oder als Zusatz bei Lachgas oder Hypnosetherapie. Midazolam kann bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden und bei richtiger Indikationsstellung als das Mittel der Wahl für die Sedierung von ambulanten zahnärztlichen Behandlungen bezeichnet werden.

Nochmal sei darauf hingewiesen, dass die Theorie und die Praxis in Bezug auf die Anwendung von Midazolam und deren Anexate sehr unterschiedlich sein können, entsprechendes Fachwissen und ein respektvoller Umgang bei der Verabreichung von diesen Präparaten daher unerlässlich ist.

## 12. Literaturverzeichnis

Aktories/Förstermann/Hofmann/Starke; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Urban & Fischer; 9. Auflage; 2005

Bardenheuer Hubert J.;Forst Helmut; Rossaint Rolf; Weiterbildung für den Anästhesisten; Springer Verlag; 2005

Bausewein Claudia; Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin; Elsevier GmbH Deutschland; 2005

Bhatt-Mehta V, Rosen DA. Sedation in children: current concepts. Pharmacotherapy 1998; 18(4):790-807

Block Frank; Kompendium der neurologischen Pharmakotherapie; Springer Verlag; 2008

Braü M: Prämedikation in der Zahnheilkunde.Quintessenz 57(9): 949-953(2006)

Buttner W, Heuser-Grannemann E, Krizanits F, Finke W. Bedenkliche CO<sub>2</sub>-Retention bei Kindern nach Prämedikation mit Dormicum® und Thalmonal®. Anaesthesist 1989; 38(6):285-287

Cote CJ. Preoperative preparation and premedication. Br J Anaesth 1999; 83(1):16-28

Christ Rainer; Anästhesie Intensivmedizin Intensivpflege; Elsevier GmbH Deutschland; 2004

Danz Rainer; Arzneimittel; Elsevier GmbH Deutschland; 2005

Dauderer M., Klinische Toxikologie - 124. Erg.-Lfg. 1-2/98

Day PF, Power AM, Hibbert SA, Paterson SA. Effectiveness of oral midazolam for paediatric dental care: a retrospective study in two specialist centres. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2006 Dec;7(4):228-35

Frei F J, Jonmarker C, Werner O. *Anästhetika.* 2. Auflage, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1999

Goepfert A, Schwab A, Weber U: Die intranasale Gabe von Midazolam (Dormicum®) bei Kleinkindern in der Notfallmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31 (1996) 26-28

Goho C.; Oral midazolam-grapefruit juice drug interaction.; *Pediatr Dent.* 2001 Jul-Aug;23(4):365-6

Haas DA, Nenniger SA, Yacobi R, Magathan JG, Grad HA, Copp PE et al. A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients. *Anesth Prog* 1996; 43(1):1-8

Herd DW, McAnulty KA, Keene NA, Sommerville DE. Conscious sedation reduces distress in children undergoing voiding cystourethrography and does not interfere with the diagnosis of vesicoureteric reflux: a randomized controlled study. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Dec;187(6):1621-6

Hoffmann-La Roche; Midazolam Produktmonographie Basissedation; Grenzbach-Wyhlen: Hoffmann-La Roche Ag; 1997

Hoffmann-La Roche AG; 79639 Grenzach-Wyhlen; 2001; 2002

Jöhr M. Medikamente. Kinderanästhesie. 4. Auflage, Lübeck; Stuttgart; Jena; Ulm: Fischer G, 1998: 59-105

Jones RD, Visram AR, Kornberg JP, Irwin MG, Gunawardene WM. Premedication with oral midazolam in children--an assessment of psychomotor function, anxiolysis, sedation and pharmacokinetics. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22(5):539-544

Jürgens J, Hierl T. Evaluation of third molar surgery by patients choosing between local anaesthesia alone and with additional conscious sedation. *Schmerz*. 1995 May;9(3):147-150

Kielbassa AM: Orale Anxiolyse mit Midazolam bei zahnerhaltenden Maßnahmen im Kindesalter. *Dtsch Zahnärztl Z* 47 (1992) 113-17

Kil N, Zhu JF, VanWagnen C, Abdulhamid I. The effects of midazolam on pediatric patients with asthma. *Pediatr Dent*. 2003 Mar-Apr;25(2):137-42

Klöss Thomas; Anacker Regine; Anästhesie; Elsevier GmbH Deutschland; 2004

Kojda Georg; Pharmakologie/Toxikologie systematisch; Uni –Med Verlag Ag; 2002

Krafft T, Krämer N, Kunzelmann KH, Hickel R, Petschelt A: Individuell gesteuerte Sedierung von unkooperativen Kindern unter Monitoring durch Pulsoximetrie. *Dtsch Zahnärztl Z* 47 (1992) 111-13

Krämer N, Krafft T, Kunzelmann KH, Hickel R. Treatment of deciduous teeth under rectal Midazolam sedation. *Dtsch Zahnärztl Z*. 1991 Sep;46(9):609-11

Krämer N, Krafft T, Kunzelmann KH, Hickel R: Individuell gesteuerte Sedierung mit Midazolam. *Dtsch Zahnärztl Z* 46 (1991) 142-44

Krauss B & Green SM, *Lancet* 367:766-780, 2006

Kubik Wolfgang; Neuroscript; 2006

Kubo K, Kimura K.; Implant surgery for a patient with Parkinson's disease controlled by intravenous midazolam: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 2004 Mar-Apr;19(2):288-90

Larsen Reinhard, Anästhesie, 7 Auflage; Urban & Fischer Verlag; München Jena; 2002

Lüllmann Heinz, Mohr Klaus, Hein Lutz; Pharmakologie und Toxikologie; Thieme Verlag; 16 Auflage; 2006

Marino L. Paul; Das ICU-Buch; Urban & Fischer bei Elsevier; 2002

Meyer S & Kleinschmidt S, Monatsschr Kinderheilkd 153:291-303, 2005

Rossaint Rolf; Nollert ; Die Anästhesiologie: Allgemeine und Spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin; Springer, 2004

Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, Esteve C, de Lauture D, Olive G. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. Anesthesiology 1986; 65(5):536-538

Schneemann Hubert; Wurm G.; Batty Ros; Blaschek Wolfgang; Reuß Walter; Springer Verlag; 1995

Schulte Jochen am Esch, Bause Hanswerner, Kochs Eberhard, Scholz Jens, Standl Thomas, Werner Christian; Anästhesie; 3 Auflage; Thieme ; 2007

Sefrin Peter; Schua Rainer; Hexal Notfall Manual; Elsevier GmbH Deutschland; 2007

Uldum B, Hallonsten AL, Poulsen S. Midazolam conscious sedation in a large Danish municipal dental service for children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*. 2008 Jul;18(4):256-61. Epub 2008 Mar 6

Viitanen H, Annala P, Viitanen M, Yli-Hankala A. Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anesthesia in children 1-3 yr. *Can J Anaesth* 1999; 46(8):766-771

Wan K, Jing Q, Zhao JZ. Evaluation of oral midazolam as conscious sedation for pediatric patients in oral restoration. *Chin Med Sci J*. 2006 Sep;21(3):163-6

Weixler Dietmar; Klaus Paulitsch; *Praxis der Sedierung*; 2003; ISDN 3-85076-584-9

Whitwam, J.G.: Midazolam - Flumazenil: An Update Minimally Invasive Therapy (1995) 4, (suppl 2) 31-38

Wilson KE, Girdler NM, Welbury RR. A comparison of oral midazolam and nitrous oxide sedation for dental extractions in children. *Anaesthesia*. 2006 Dec;61(12):1138-44

Wilson KE, Welbury RR, Girdler NM. A study of the effectiveness of oral midazolam sedation for orthodontic extraction of permanent teeth in children: a prospective, randomised, controlled, crossover trial. *Br Dent J*. 2002 Apr 27;192(8):457-62

Zebuhr Yorck; Zolling; *Analgosedierung in der Zahnheilkunde*; BZB 2007

## Links:

<http://www.aerztekammer-bw.de>  
(Landesärztekammer Baden-Württemberg, Jahnstraße 40, D-70597 Stuttgart)

<http://www.dietmar-weixler.at/Midazolam.pdf>  
(Pharma Vet Publishing, White Bear Lake, Minnesota; 2002; 4. Edition: 960pp)

<http://www.drogenwiki.de/wiki/index.php/Benzodiazepine>  
(Michael R Trimble and Hindmarch, Jan Hindmarch: Benzodiazepines (ISBN 1871816432))

[http://www.ka.zh.ch/downloads\\_cms/blickpunkt\\_apotheke\\_1\\_2007.pdf](http://www.ka.zh.ch/downloads_cms/blickpunkt_apotheke_1_2007.pdf)  
(Kantonsapotheke Zürich (KAZ), Spöndlistrasse 9, 8006 Zürich)

<http://www.kinderzahn.ch/Vortrag%20Scheidegger.pdf>

<http://www.pharmazie.com>  
(DACON GmbH; Bergstrasse 81, 61118 Bad Vilbel)

<http://www.zds-schornsteinfeger.de/Hefte2004/Information0104.html>

[www.medlab-gmbh.de](http://www.medlab-gmbh.de)

[www.emslive.com](http://www.emslive.com)

## 12.1. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Dosierungsübersicht von Midazolam für Kinder und Erwachsene

Tabelle 2: empfohlene Midazolam– i.m.-Dosen für Erwachsene, abhängig vom Gesundheitszustand (nach Miller, 24)

Tabelle 3: Zusammenfassung von Angaben zu Dosierungen von Midazolam zur Prämedikation von Kindern

Tabelle 4: Zusammenfassung von Dosierungen für eine Sedierung bei Bewusstsein (conscious sedation) bei Kindern

## 12.2. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Angstausslösende Einflüsse in der zahnärztlichen Praxis

Abbildung 2: angstfreie Behandlung eines Erwachsenen

Abbildung 3: Leo Sternbach

Abbildung 4: Strukturformel von Midazolam (Dormicum®)

Abbildung 5: Wirkmechanismus der Benzodiazepine

Abbildung 6: Dormicum® Brechampulle für i.v.; i.m. und rektale Applikation

Abbildung 7: keine Midazolam-Verabreichung für Schwangere (Jernej ©)

Abbildung 8: Pearl 100L; Digitales Tischpulsoximeter

## 13. Lebenslauf

**Vorname:** Isabella  
**Nachname:** Jernej  
**Anschrift:** Janneckweg 15  
8042 Graz  
**E-Mail:** isabella.jernej@inode.at

**Geburtsdatum:** 15. Oktober 1972  
**Familienstand:** Lebensgemeinschaft  
**Staatsbürgerschaft:** Österreich

### Schulbildung:

1979-1983 Volksschule  
1983-1987 Hauptschule  
1987-1988 Polytechnischer Lehrgang  
1988-1989 Diplomprüfung zur Zahnarzt-Assistentin  
1990-1991 Akademisches Abendgymnasium  
1988-1995 Angestellte einer Zahnarztpraxis  
1997 Studienberechtigungsprüfung  
1997 Studium Humanmedizin  
2001-2008 Studentin des Diplomstudiums Zahnmedizin  
Nebentätigkeit als Zahnarzt-Assistentin