

Sedatie met midazolam in de algemene tandartspraktijk

J. Bertens, tandarts¹
L. Abraham-Inpijn, internist¹
P.J. Meuwissen, tandarts²

Samenvatting. In de algemene tandartspraktijk melden zich patiënten die op grond van psychologische en vaak in combinatie met somatische criteria, moeilijk te behandelen zijn. Deze patiënten kunnen in aanmerking komen voor medicamenteuze sedatie en anxiolyse ter ondersteuning. In dit kader wordt in Nederland inhalatiesedatie met een zuurstof-lachgasmengsel toegepast. De nadelen en beperkingen van deze methode hebben de aandacht gericht op de sedatie met midazolam, een kortwerkende benzodiazepine. Door de complicaties die kunnen optreden bij gebruik van midazolam moet het de algemeen-practicus in solo- of groepspraktijk worden ontraden deze sedatievorm toe te passen. Alleen een tandarts die intramuraal werkzaam is, kan in samenwerking met een arts gebruik van midazolam overwegen. Ook dan blijven een goed inzicht in de fysieke toestand van de patiënt, het protocollair werken met afgegrensde verantwoordelijkheden en een adequate accommodatie tijdens en na de behandeling voorwaarden voor de veiligheid van de patiënt.

BERTENS J, ABRAHAM-INPIJN L, MEUWISSEN PJ. Sedatie met midazolam in de algemene tandheelkundige praktijk. Ned Tijdschr Tandheelkd 1994; 101: 86-9.

Uit¹ de Vakgroep Algemene Ziekteleer en Inwendige Geneeskunde van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) en² de Afdeling Angstbegeleiding en Gehandicaptenzorg, Bijzondere Tandheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

Trefwoorden:
Sedatie - Analgesie

Datum van acceptatie: 18 juni 1993.

Adres: Prof. Dr. L. Abraham-Inpijn, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

1 Inleiding

In de algemene tandheelkundige praktijk melden zich patiënten die op grond van psychologische en vaak in combinatie met somatische criteria moeilijk te behandelen zijn. Psychologische technieken alléén zijn vaak ontoereikend. Deze patiënten kunnen in aanmerking komen voor medicamenteuze sedatie en anxiolyse ter ondersteuning. Sedativa dempen het bewustzijn terwijl de patiënt aanspreekbaar blijft. Anxiolytica verminderen het gevoel van angst en onrust voor de geplande behandeling. Als bijkomstig verschijnsel treedt vaak amnesie voor het gebeurde op, waardoor de patiënt zich van de ingreep weinig of niets herinnert.

In dit kader wordt in Nederland inhalatiesedatie met een zuurstof/lachgasmengsel toegepast. Deze veilige methode heeft, naast de grote investering, als nadeel dat er enkele contra-indicaties bestaan die niet gelden voor snel- en kortwerkende benzodiazepinen. Uit deze groep krijgt midazolam, gezien het gunstige farmacokinetische profiel, veel aandacht als sedatiemiddel. De vraag is of het verantwoord is dit middel in de algemene tandartspraktijk te gebruiken.

2 Farmacologische aspecten

Alle benzodiazepinen hebben eenzelfde basisstructuur. Hierdoor tonen ze globaal dezelfde werking: sedatie, slaapinductie, anxiolyse, convulsiecoupering en spierverslapping. De verschillende derivaten kennen echter verschillende zwaartepunten.

Het benzodiazepinereceptorcomplex wordt onder andere aangetroffen in het limbische systeem.¹ Gerecke constateerde voor midazolam-hydrochloride een twee keer zo sterke affiniteit voor deze receptoren als voor diazepam.² Deze affiniteit is verantwoordelijk voor de werking van midazolam als hypnoticum. Daarnaast heeft het een anxiolytische en sederende werking. Anxiolyse vermindert de vrees voor de behandeling. Deze eigenschappen maken, te zamen met een amnestisch effect, midazolam populair als premedicatiemiddel.

2.1 Farmacokinetiek

Midazolam wordt snel en volledig geresorbeerd. Door sterk individuele variaties is het moeilijk 'de' resorptietijd aan te

geven. Zeker is dat midazolam in de snelste categorie valt. Midazolam wordt volledig gemetaboliseerd in de lever met als belangrijkste product 1-hydroxymidazolam. Dit wordt geglycuronideerd, daardoor is het in water oplosbaar, waardoor uitscheiding via de nier plaatsvindt. De uitscheiding van een stof door de nier bedraagt ongeveer 300 tot 400 ml per minuut. Bij patiënten met een groot postuur is de klaring bijna verdubbeld, waarschijnlijk door de toegenomen bloedstroom door de lever.³

Midazolam is vetoplosbaar bij een fysiologische pH, hetgeen zorgt voor een snelle passage door de bloed-hersenbarrière. Er bestaat een tijdsafhankelijke variatie (dag/nachtritme) in de gevoeligheid van het centraal zenuwstelsel voor midazolam.⁴

De distributie wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer dertig minuten. Het distributievolumen van midazolam bedraagt ongeveer 0,8 tot 1,8 L/Kg. Deze is niet sekse- of leeftijdgevoelig.⁵ Bij obesitas is dit significant verhoogd, doordat midazolam in het vetweefsel wordt gebonden.

De duur van de werking wordt bepaald door de dosering en de individuele gevoeligheid. De halfwaardetijd bij kinderen bedraagt 1,17 uur.⁶ Dit neemt tot 1,5-2,5 uur toe bij jonge volwassenen.⁷ Op middelbare leeftijd lopen de tijden op tot 5-6 uur.⁸

Ook is het van belang te differentiëren tussen eenmalig en dagelijks gebruik. De plasma-eiwitbinding is 96-98%. Dit neemt tot 93,5% af bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse.⁸

De biologische beschikbaarheid varieert van 4,7% tot 100% en is afhankelijk van de dosering en toedieningsvorm. Over de exacte waarde van de biologische beschikbaarheid bij orale en rectale toediening bestaat in de literatuur geen overeenstemming. Gemiddeld is de biologische beschikbaarheid bij rectale toediening hoger dan bij orale toediening. Bij rectale toediening varieert dit van 4,7% tot 65%.^{9,10} Oraal worden waarden gevonden van 27% tot 50%.⁶⁻¹¹ Een opmerkelijk verschil is dat bij een hogere dosis de biologische beschikbaarheid bij orale toediening afneemt en bij de rectale vorm toeneemt.⁹

Het 'first pass'-effect is de belangrijkste factor die de biologische beschikbaarheid beïnvloedt en kan tot 70% oplopen. De maximale plasmaconcentratie van midazolam wordt na orale en rectale toediening bereikt binnen respectievelijk 53 (sd: 21,5) en 30 (sd: 14,3) minuten.⁶ Bij intramusculaire toediening wordt dit bereikt binnen 20 minuten.

Concluderend kan worden gesteld dat de rectale toedieningsvorm gunstiger is dan de orale, doordat er een hogere biologische beschikbaarheid bestaat en er snellere beschikbaarheid

Tabel I.

Bijwerkingen en contra-indicaties van midazolam-toediening.

Bijwerkingen	Contra-indicaties
Demping reactievermogen Duizeligheid	Deelname aan het verkeer; belangrijk te nemen beslissin- gen
Spierslapte	Myasthenia gravis
Paradoxe reactie	Jonge kinderen Ouder dan 75 jaar
Misselijkheid en braken Aspiratie Verminderde slikreflex	In liggende houding bij bestaande neurologische afwijkingen
Bloeddruk daling t.g.v. verminderde perifere weerstand en hartsierkracht	Hartfalen, hypotensie
Ademhalingsdepressie tot ademhalingsstilstand	Patiënten met verminderde longfunctie
Interactie t.g.v. gestoorde orgaanfunctie met verhoogde bloedspiegel	Nierinsufficiëntie Leverinsufficiëntie
Interactie met ziekten en geneesmiddelen	Porphyrie Alcohol Cimetidine Phenobarbital
Specifieke overgevoeligheid	Midazolam

Tabel II. Contra-indicaties bij inhalatiesedatie.

Afwijkende luchtwegen	
1. Hoge ademwegobstructie	- Belemmerde neusademhaling - Recente ooroperaties - Dichte tuba - Mechanisch struma - Hypoplasie maxilla - Gehemeltepleten
2. Lage ademwegafwijkingen	- Emfyseem - Mucoviscidosis t.g.v. slijmobstructie - Asthma - Pneumothorax
Hartzwakte	
	- Decompensatio cordis L/R* - Hypotensie*
Bewegingspathologie	
1. Neurologische afwijkingen	- MS: Guillain Barré - Demyelinisatie ruggemerg of cerebrum - Myasthenia gravis* - Recent CVA met slappe parese - Recent trauma capitis - Recent pneumo/encephalografie
2. Werveldeformaties	- Kyfose, scoliose (relatief)
Psychische alteratie bij N ₂ O	
	- Psychosen in het algemeen - Schizofrenie - Hysteriforme persoonlijkheids- structuur en hallucinatie - Marihuana gebruik - Alcoholabusus - Verslavingstendens voor N ₂ O
Verhoogde kans op aspiratie	
	- Slikproblemen*
Bijzondere aspecten	
	- Maligne hyperpyrexie

* bij deze patiënten is ook midazolamsedatie gecontraïndiceerd

na toediening optreedt. Bovendien is de sedatie dieper en treedt minder vaak postoperatief braken op.^{12,13} De nadelen zijn echter dat er een grotere interindividuele variabiliteit optreedt en de rectale toediening niet geaccepteerd is in de algemene huistand-artspraktijk.

3 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gekoppeld aan chronisch of intermitterend gebruik; daarbij zijn deze dosisafhankelijk. Alle benzodiazepinen beïnvloeden de alertheid en de motorische vaardigheden nadelig. Bij kinderen en bejaarden kunnen paradoxale reacties optreden, zoals opwinding, onrust, prikkelbaarheid, desoriëntatie en woede-uitbarstingen. Paradoxale reacties komen frequenter voor bij hoge doseringen.¹⁴ Dosisafhankelijke klachten zijn verder: braken, misselijkheid en duizeligheid.

Bij normale doseringen, na rectale of orale toediening,¹⁵ treedt een niet-significante daling op van de diastolische en systolische bloeddruk en van de polsfrequentie. Bij chronisch gebruik (circa twee maanden) treedt afhankelijkheid op. Wanneer men bij afhankelijkheid van het middel het gebruik ervan staakt, kunnen angst, hoofd- en spierpijn, slapeloosheid, insulten en overgevoeligheid voor licht-, geluid- en tastprikkel optreden.

Bij intermitterend gebruik treden 'rebound'-verschijnselen op waarbij de oorspronkelijke klacht in verergerde vorm naar voren komt. Neemt men bijvoorbeeld midazolam als kortwer-

kend slaapmiddel, dan treedt na onderbreken een ernstige slapeloosheid in.

Tevens is de invloed op de zuurstofverzadigingsgraad dosisafhankelijk. Bij 0,35 mg/kg en 0,45 mg/kg daalt de zuurstofverzadigingsgraad van 98,5% naar 97,6% (statistisch significant). Dit percentage van 97,6% is nog goed voor een adequate weefselperfusie en leidt niet tot hypoxie.¹⁴

Bij orale of rectale toediening van een lage dosis worden zelden apnoe-aanvallen vastgesteld bij gezonde individuen. Midazolam veroorzaakt echter significant meer ademhalingsproblemen dan ieder ander benzodiazepine (F. Hoffmann-La Roche, afdeling produktinformatie). Ademdepressie en ademstilstand, resulterend in cerebrale hypoxie of dood, komen voor bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie en hypercapnie. Deze kans is voornamelijk aanwezig bij intraveneuze toediening. Van bespreking van intraveneuze toediening wordt hier afgezien, daar de parenterale weg niet behoort tot de bekwaamheden van de tandarts algemeen-practicus.

4 Interacties

Midazolam versterkt de centraal sederende werking van anti-psychotica, anxiolytica, antidepressiva, hypnotica en anaesthetica. De potentiëring van alcohol door midazolam kan bij patiënten onvoorspelbare reacties veroorzaken. Het metabolisme van midazolam kan worden vertraagd door farmaca met een sterke invloed op leverenzymen, zoals cimetidine. Bij gebruik

door patiënten met een levercirrose en een verminderde detoxicerende functie ontstaat er een langere halfwaardetijd en daarmee een langere herstelperiode.

Midazolam kent als antidotum flumazenil (Anexate[®]), zelf een benzodiazepine, dat het midazolam competitief remt door verdringing aan de receptorplaatsen. Flumazenil wordt intraveneus toegepast als antidotum bij kortdurende ingrepen als scopieën en als diagnosticum bij intoxicaties door overdosering. De bijwerkingen en contra-indicaties zijn samengevat in tabel I.

5 Gebruik van sedatie in de tandheelkunde

Sedatie kan gedefinieerd worden als: reductie van psychologische en fysiologische reacties tegen stress, zonder verlies van bewustzijn, coöperatie en beschermende reflexen.¹⁶ De doelgroepen voor sedatie in de tandheelkunde zijn de zeer angstige patiënten, zowel kinderen als volwassenen. Daarnaast zijn er specifieke doelgroepen, waaronder verstandelijk gehandicapten, lichamelijk gehandicapten, vooral spastische patiënten en meervoudig gehandicapten.

Voor een tandheelkundige behandeling moet aan iedere patiënt uit één van de doelgroepen een goede psychologische voorbereiding en begeleiding gegeven worden. Is de patiënt ondanks deze begeleiding niet in staat de tandheelkundige behandeling te ondergaan, dan kan een medicamenteuze sedatie worden overwogen.

Twee typen staan daarbij ter beschikking: de inhalatiesedatie en medicamenteuze sedatie. Bij patiënten die op grond van contra-indicaties niet in aanmerking komen voor inhalatiesedatie, kan midazolamsedatie een alternatief vormen (tab. II).

De toedieningswegen kunnen oraal, rectaal en parenteraal (i.m.) zijn; ze hebben alle eigen indicaties. De intramusculaire injectie wordt door de hiervoor in aanmerking komende populatie slecht geaccepteerd. De rectale toediening is in de literatuur controversieel,¹²⁻¹⁷ zeker in de tandartspraktijk. Bij orale toediening is als nadeel aspiratie mogelijk, zowel bij reeds bestaande slikstoornissen direct, als ten gevolge van spierverslapping tijdens de behandeling. Onafhankelijk van de toedieningsvorm blijft het probleem dat er geen correlatie bestaat tussen de dosis en het effect. De diepte van de sedatie is bij de individuele patiënt niet te voorspellen; hierdoor is de optimale dosis moeilijk te bepalen. Wahlmann meent dat bij een orale toediening van 0,35 mg/kg geen bevredigend anxiolytisch en amnestisch effect wordt bereikt.¹⁸ Een goede sedatie zonder respiratoire complicaties mag verwacht worden bij een rectale en orale toediening van een dosis tussen 0,4 en 0,5 mg/kg.¹²⁻¹⁵ Bij deze dosis treden geen significante veranderingen op in de systolische-diaastolische bloeddruk en hartfrequentie.¹²

De problemen liggen echter bij de onvoorspelbare ademhalingsdepressie tot ademstilstand. Treden ademhalingsproblemen op, dan werkt flumazenil i.v. direct als antidotum. Twee aspecten geven de tandarts problemen:

In de tandheelkunde wordt, door het niet-vertrouwd zijn met de intraveneuze toediening, de intralinguale methode als vervanging genoemd. De geadviseerde dosis bij intralinguale toediening bedraagt 0,2 mg/min. tot een maximum van 1 mg/kg. Klinisch-farmacologisch is dit niet juist bij de toepassing als direct werkend antidotum. Intramusculair (vergelijk intralinguaal) bereikt flumazenil de eerst werkzame bloedspiegel pas na twee minuten. De maximale bloedspiegel wordt na twintig minuten bereikt. Door deze trage stijging komt bij acute ademhalingsproblemen c.q. -stilstand, de interventie te laat. De ademhaling zal derhalve in eerste instantie door primaire reanimatiehandelingen moeten worden opgevangen. De tandarts in Nederland is hierin veelal onvoldoende getraind, evenals in intratracheale intubatie. Ervaringen met intralinguale toe-

Tabel III.
Protocolvoorbeeld van toepassing van midazolam.

Tandarts		Stelt behandelingsplan vast met aantal zittingen
Arts		Formuleert na het opnemen van de medische anamnese, algemeen lichamelijk en laboratoriumonderzoek, medisch accoord en dosering midazolam
Orthopedagoog/Psycholoog begeleider		Accordeert behandeling eventueel na aanvullingen
Multidisciplinair overleg		Schriftelijke rapportage Individuele scenario-omschrijving voor patiënt
Begeleider	08.00	Dagschema: Lichtverteerbaar ontbijt
Tandarts/arts	09.30-09.45	Toediening midazolam oraal of rectaal in behandelruimte. Observatie deskundige gericht op oriëntatie, bewustzijn, slaapdiepte, ademhaling en bloeddruk
Tandarts	10.00-11.00	Tandheelkundige behandeling
Arts	11.00-12.00	Observatie in stabiele zijligging
Begeleider/arts gedurende Volgende 24 uur		Observatie in dagopvang, arts beschikbaar. Geen alcohol, interactie gevende medicatie, of deelname aan het verkeer
Multidisciplinair		Schriftelijke evaluatie

diening zijn niet in de beschikbare literatuur gevonden. Ook de produktinformatie-afdeling van F. Hoffmann-La Roche beschikt niet over nadere gegevens.

Daarnaast gaat de antagonistische werking van flumazenil gepaard met een kortere eliminatie- of halfwaardetijd in vergelijking met midazolam. Resedatie door circulerend midazolam nadat de flumazenil is uitgewerkt, behoort tot de mogelijkheden, met herhaling van de complicaties. Het routinematig toedienen van flumazenil om alle effecten van midazolam op te heffen na tandheelkundige behandeling, is hierdoor niet goed mogelijk.

6 Conclusie

Het moet de tandarts algemeen-practicus die in een solo- of groepspraktijk zonder medische assistentie werkzaam is, ontraden worden midazolamsedatie toe te passen. Een tandarts die intramuraal werkzaam is in een gezondheidscentrum, waar in samenwerking met een arts de indicatiestelling en behandeling plaatsvinden, kan midazolamsedatie overwegen. Ook dan is het functioneren met een vooraf aan ieder bekend protocol met afgegrensde verantwoordelijkheden noodzakelijk (tab. III). Het team dient niet alleen theoretisch maar ook praktisch getraind te zijn in reanimatie, met de mogelijkheid van intratracheale intubatie en beademing. Regelmatige nascholing op dit terrein inclusief praktische training in alle handelingen is noodzakelijk. De technische en medicamenteuze opvang dient verzekerd te zijn, evenals de mogelijkheid om de patiënt ook gedurende langere tijd onder toezicht uit te laten slapen. Medicamenteuze sedatie door middel van midazolam moet worden gezien als een extra hulpmiddel bij het tandheelkundig behandelen van patiënten uit de genoemde doelgroepen.

Literatuur

- 1 RICHTER JJ. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drug. *Anesthesiology* 1981; 54: 66-72.
- 2 GERECKE M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 11-6.
- 3 KLOTZ U, ZIEGLER JW. Physiologic and temporal variations in hepatic elimination of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 9: 469-74.
- 4 KOOPMANS R, VAN BOXTEL CJ, DINGEMANS J, e.a. The influence of dosage time of midazolam on its pharmacokinetics and effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 16-24.
- 5 KANTO J, AALTONEN L, HIMBERG J. Midazolam as an intravenous induction agent in elderly. *Anesth Analg* 1986; 65: 15-20.
- 6 PAYNE K, MATTHEYSE FJ, LIEBENBERG D, e.a. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72.
- 7 HARPER KW, COLLIER PS, DUNDEE JW, e.a. Age and nature of operation influence the pharmacokinetics of midazolam. *Int J Clin Pharmacol* 1985; 23: 247-52.
- 8 VINIKH, REVES J, GREENBLATT D, e.a. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patient. *Anesthesiology* 1983; 59: 390-4.
- 9 JANTZEN JP, DIEHL PH. Die rektale Medikamenten Verabreichung. *Anaesthesist* 1991; 40: 251-61.
- 10 CLAUSEN TG, WOLF J, HANSEN PB, e.a. Pharmacokinetics of midazolam and 1-hydroxy midazolam following rectal and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 457-63.
- 11 HEINZMAN P, EIKERS M, ZIEGLER WH. Pharmacokinetics and bio-availability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 43-9.
- 12 PIOTROWSKI R, PETROW N. Rektale Prämedikation mit Midazolam bei Kindern. *Anaesthesist* 1989; 38: 16-21.
- 13 TOLKSDORF W, BREMERICH D, NODMEYER U. Midazolam zur Prämedikationen von Kleinkindern. Ein Wirkungsvergleich zwischen der oralen und rektalen Applikation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1989; 24: 355-61.
- 14 ROELOFSE JA, JOUBERT JJ DE V. Arterial oxygen saturation in children receiving rectal midazolam as premedication for oral surgical procedures. *Anesth Prog* 1990; 37: 286-9.
- 15 VON MOLTER G, CASTOR G, ALTMAYER P, e.a. Psychosomatische, sedative und hämodynamische Reaktionen nach präoperativer orale Gabe von Midazolam bei Kindern. *Klin Padiatr* 1990; 202: 328-33.
- 16 RYDER W, WRIGHT PA. Dental Sedation. A Review. *Br Dent J* 1988; 24: 207-15.
- 17 VON MOLTER G, ALTMAYER P, CASTOR G, e.a. Die orale Prämedikation mit Midazolam bei Kindern. *Anesthesiol Reanim* 1991; 16: 75-83.
- 18 WAHLMANN UW, DIETRICH U, FISCHER W. Zur Frage der oralen Sedierung mit Midazolam bei ambulanten zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1992; 47: 66-8.

Summary

MIDAZOLAM SEDATION IN THE DENTAL PRACTICE

Key words: Midazolam - Sedation

The general dental practitioner is occasionally confronted with patients who, on the basis of psychological – and often somatic – criteria, are difficult to treat. Medicinal sedation in combination with anxiety reduction may be deemed appropriate for such patients. In the Netherlands inhalation sedation by means of a combination of oxygen and nitrous oxide is generally used. The limitations and disadvantages of this method have directed attention towards sedation by means of midazolam, a quick-acting benzodiazepine. In view of the complications which may accompany the administration of midazolam, the general practitioner working alone or in a group practice is advised against using midazolam sedation. Such use should be reserved for a dentist working in a hospital setting, who is able to consult with a physician regarding the advisability of administering midazolam. Even then, the safety of the patient requires that the practitioners have a proper insight into the physical state of the patient, work according to a protocol and in accordance with clearly defined responsibilities, and provide adequate accommodation during and after treatment.