

# Sedatie bij kortdurende ingrepen

Nr 6 | 2014 (48) | Pagina 60-65 | Thema-artikel

## Tags

sedatie anesthesie systemische anesthetica benzodiazepinen opioïden propofol midazolam

**CME-toets.**  **Image not found or type unknown**

Bij dit artikel horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTVG CME).  **Image not found or type unknown**

Om ongemak en angst te verminderen en een kortdurende ingreep probleemloos en veilig te laten verlopen, wordt sedatie met benzodiazepinen of systemische anesthetica toegepast, eventueel aangevuld met opioïde analgetica tegen de pijn. Kortdurende sedatie kan nodig zijn bij ingrepen, zoals een endoscopie of een bronchoscopie. De werkzaamheid en bijwerkingen van kortdurende sedatie worden in dit artikel uiteengezet ([Gebu 2014; 48: 60-65](#)).

- [Inleiding](#)
- [Sedatie, geneesmiddelen, indeling en keuze sedatieniveau, risico's en negatieve effecten, en maatregelen](#)
- [Benzodiazepinen](#)
- [Systemische anesthetica](#)
- [Opioïden](#)
- [De discussie rondom de sedatie met propofol](#)
- [Plaatsbepaling](#)
- [Literatuurreferenties](#)

## Inleiding

Aangezien kortdurende diagnostische en therapeutische ingrepen nogal eens pijnlijk zijn of angst kunnen oproepen bij de patiënt is het wenselijk ze onder kortdurende medicamenteuze sedatie uit te voeren. Dit geldt bijvoorbeeld voor gastro-intestinale endoscopieën, bronchoscopieën, transoesofageale echocardiografieën, het plaatsen van drains, of traumatologische reposities, zoals bij een schouderluxatie of polsfractuur.<sup>1</sup> Voor de eerste maal zal in het Geneesmiddelenbulletin aandacht worden besteed aan sedatie bij kortdurende ingrepen. Sedatie bij ingrepen op de intensive-careafdeling valt buiten het bestek van dit artikel. Premedicatie ter voorbereiding op een ingreep, een onderwerp dat in [Gebu 1995; 29: 93-97](#) is besproken, blijft eveneens buiten beschouwing.

Eerst worden sedatie, de geneesmiddelen, de indeling en de keuze van het sedatieniveau, de risico's en de negatieve effecten, en de maatregelen besproken. Vervolgens worden de beschikbare middelen besproken, te weten de benzodiazepinen en de systemische anesthetica. Tevens wordt aandacht besteed aan de opioïden die veel worden toegepast bij de genoemde ingrepen. Daarna komt de discussie rondom de sedatie met *propofol* aan de orde. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

---

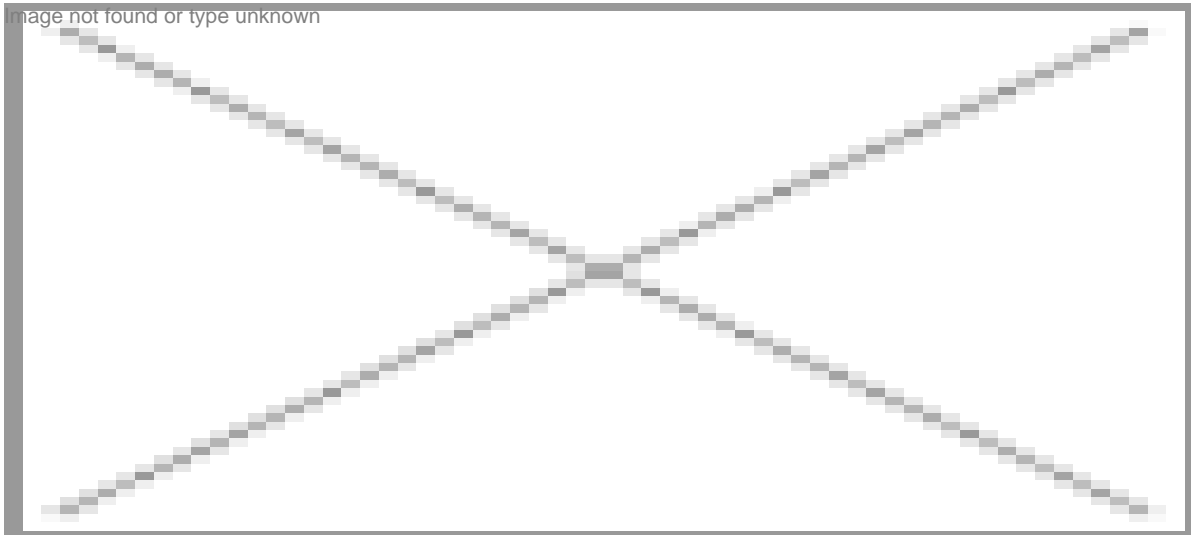
## Sedatie, geneesmiddelen, indeling en keuze sedatieniveau, risico's en negatieve effecten, en maatregelen

**Sedatie.** Sedatie is een toestand waarbij door toepassing van geneesmiddelen het bewustzijn wordt verlaagd en de reflexen worden verminderd. Sedatie, al dan niet aangevuld met analgesie, ook wel procedurele sedatie en/of analgesie (PSA) genoemd, wordt toegepast bij onaangename of pijnlijke diagnostische of therapeutische procedures en bij angstige of onvoldoende coöperatieve patiënten. Het doel is om angst, ongemak en pijn te verminderen en een zekere mate van amnesie te bewerkstelligen, zodat een ingreep probleemloos en veilig kan worden uitgevoerd. Het is daarbij van belang dat de vitale functies, zoals de ademhaling, circulatie en de reflexen ter bescherming van de luchtwegen, intact blijven.<sup>1-4</sup> Anxiolyse ofwel het verminderen van angst en spanning waarbij het bewustzijn intact blijft, een aspect dat nauw samenhangt met sedatie, wordt in dit artikel niet besproken.

Het toepassingsgebied van PSA is breed en omvat verschillende medische disciplines. De uitvoering vindt ook plaats door niet-anesthesiologen, bijvoorbeeld in de cardiologie (transoesofageale echografieën), de spoedeisende hulp (reposities), of de gastro-enterologie (gastro-intestinale endoscopieën).<sup>1-4</sup> PSA kan als een risicovolle handeling worden beschouwd en er zijn diverse voorwaarden waaraan moet worden voldaan om deze uit te voeren, zoals een geprotocolleerde werkwijze, getrainde medewerkers en kennis van geneesmiddelen.<sup>4</sup> De nadruk ligt in dit artikel op dat laatste aspect.

**Geneesmiddelen.** Ten behoeve van kortdurende sedatie worden intraveneuze middelen gebruikt die snel en reversibel een bewustzijnsdaling veroorzaken. Vanwege de stuurbaarheid wordt in de praktijk bij voorkeur een kortwerkend intraveneus anestheticum gebruikt. De tijd tussen toediening van een systemisch anestheticum of een benzodiazepine en de onderdrukking van het bewustzijn is kort (anesthetica ca. <1 min., *midazolam* ca. 1-5 min.).<sup>1-3</sup> Opioiden worden toegepast vanwege hun analgetische eigenschappen. De tijd totdat het maximale analgetische effect wordt bereikt, verschilt tussen de opioïden (bv. *fentanyl* enkele min., *morfine* ca. 20 min.).<sup>1-3</sup> Afhankelijk van bijvoorbeeld de uit te voeren ingreep worden middelen met verschillende eigenschappen in monotherapie of in combinatie toegepast (zie tab. 1).<sup>4</sup> Alleen de intraveneus toepasbare middelen worden in dit artikel besproken.

**Indeling en keuze sedatieniveau.** In de Nederlandse richtlijn 'Sedatie en/of analgesie (PSA) op locaties buiten de operatiekamer', die tot stand is gekomen in samenwerking met ongeveer 20 medisch-specialistische disciplines, worden de verschillende sedatieniveaus onderscheiden (zie tab. 2). Deze niveaus zijn in theorie van elkaar te scheiden, maar lopen in de praktijk in elkaar over. Het laagste niveau is lichte sedatie. Bij lichte sedatie reageert de patiënt normaal op verbale aanwijzingen en zijn de respiratoire en cardiovasculaire functies intact. Bij matige sedatie, voorheen ook wel 'conscious sedation' genoemd, reageert de patiënt nog op verbale aanwijzingen of tactiele prikkels, hoeft de luchtweg niet te worden opgehouden, blijven de luchtwegreflexen behouden en zijn de cardiovasculaire functies meestal intact. Bij diepe sedatie reageert de patiënt niet meer op verbale aanwijzingen, wel op pijnprikkels, en kan ondersteuning van de luchtwegen nodig zijn, bijvoorbeeld met een beademingsmasker of intubatie om de luchtweg open en toegankelijk te houden. De cardiovasculaire functies zijn meestal intact. Als de patiënt door toepassing van geneesmiddelen bewusteloos en niet meer wekbaar is, ook niet met een pijnprikkel, wordt gesproken van algehele anesthesie ofwel narcose. Tijdens algehele anesthesie is het vaak nodig om de ademhaling en de cardiovasculaire functies te ondersteunen.<sup>4</sup>



De keuze van het sedatieniveau hangt onder meer af van de ingreep. Meestal wordt bij kortdurende niet-pijnlijke ingrepen, zoals een gastroscopie of coloscopie, een lichte of matige sedatie nagestreefd. Bij kinderen, angstige patiënten of patiënten met een verstandelijke handicap, of als het noodzakelijk is dat de patiënt volledig stilligt (bv. radiologisch onderzoek), wordt algehele anesthesie toegepast.[1](#) [4](#)

**Risico's en negatieve effecten.** De risico's van sedatie hangen samen met het sedatieniveau, de aard van de ingreep en de gezondheidstoestand van de patiënt.[4](#) In Nederland wordt het classificatiesysteem van de 'American Society of Anesthesiologists' (ASA) gevolgd om de gezondheidstoestand van de patiënt in te delen (zie kader hieronder). Onderscheiden worden ASA-klasse I (gezond persoon) tot en met klasse V (moribund persoon).[6](#) Het risico op negatieve effecten, zoals bijwerkingen of complicaties, is in theorie verhoogd bij het combineren van middelen.[4](#)

#### **Gezondheidstoestand van patiënten volgens de classificatie van de American Society of Anesthesiologists.[6](#)**

- I. Een gezond persoon.
- II. Een patiënt met een niet-ernstige aandoening.
- III. Een patiënt met een ernstige aandoening.
- IV. Een patiënt met een ernstige en continu levensbedreigende aandoening.
- V. Een patiënt waarvan overleving niet wordt verwacht zonder ingreep (moribund).

Amerikaanse onderzoekers wilden weten of de ASA-classificatie bruikbaar is om de risico's van sedatie te schatten bij endoscopische procedures.[7](#) Zij maakten daarvoor gebruik van het 'Clinical Outcomes Research Initiative' (CORI)-gegevensbestand. Op basis van de gegevens van ruim anderhalf miljoen endoscopieën die bij ruim 1,3 miljoen patiënten (27% ASA-klasse I, 63% ASA-klasse II, de rest klasse III en IV) zijn verricht en zijn verzameld tussen 2000 en 2008, concludeerden zij dat het risico op negatieve effecten toenam met een hogere ASA-classificatie.[7](#)

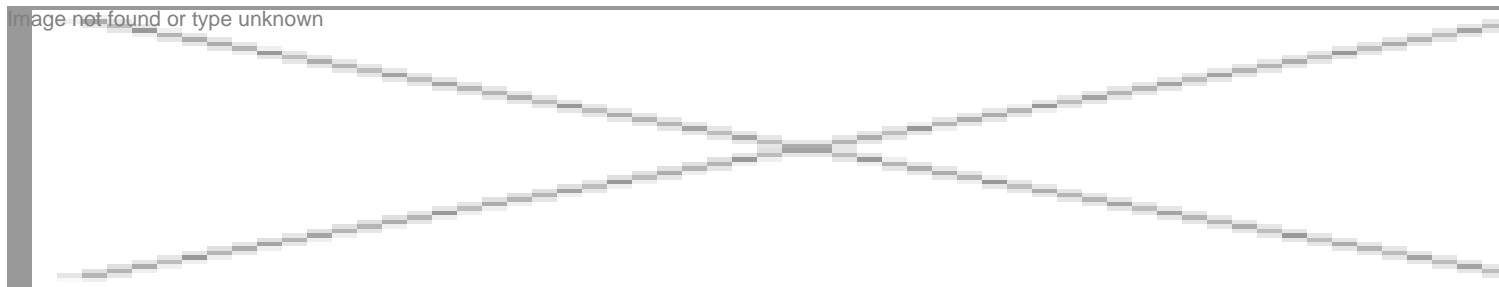
Er zijn voornamelijk observationele onderzoeken gepubliceerd naar de negatieve effecten van sedatie door niet-anesthesiologen, met name bij gastro-intestinale endoscopieën. In 2007 werden de resultaten van een Amerikaans onderzoek naar cardiopulmonale incidenten tijdens gastro-intestinale endoscopieën gepubliceerd.[8](#) Tussen april 1997 en maart 2002 verzamelden de onderzoekers de gegevens van bijna 325.000 endoscopieën uit het CORI-bestand, waarvan 97% werd uitgevoerd onder matige sedatie (vnl. met midazolam, fentanyl, *pethidine*). Er werden 4.477 (1,4%) onverwachte incidenten gemeld tijdens of vlak na de ingreep, waarvan 3.011 cardiopulmonaal van aard (vnl. hypoxie en hypotensie). Er werden 39 sterfgevallen gemeld, waarvan 28 door een cardiopulmonale oorzaak. Bij een hoge ASA-classificatie (odds ratio OR 1,5 [95%BI=1,3-1,7]) of als er een medewerker in opleiding bij was betrokken (OR 1,3 [1,1-1,4]), was het risico op een incident verhoogd.[8](#) Het risico was in geringe mate verhoogd bij patiënten met een hoge leeftijd (OR 1,02 [1,01-1,02]). In een begeleidend commentaar wordt benadrukt dat in bijna een kwart van de gevallen informatie ontbrak over de negatieve effecten.[9](#)

Een gelijksoortig onderzoek had als doel de risicofactoren voor negatieve effecten bij sedatie met propofol te identificeren.<sup>10</sup> De onderzoekers maakten daarbij gebruik van gegevens uit CORI. Van 1998 tot 2003 werden 11.683 coloscopieën (75% ASA-klasse I) uitgevoerd, waarvan 30% door een gastro-enteroloog en 70% onder striktere monitoring onder leiding van een anesthesioloog. Er werden in totaal 129 (1,1%) cardiopulmonale complicaties gemeld (vnl. hypoxie en bradycardie) en deze kwamen significant vaker voor bij sedatie door een gastro-enteroloog dan door een anesthesioloog (59/3.554 (1,7%) vs. 70/8.129 (0,9%)). Het relatieve risico (RR) op een negatief effect in vergelijking met klasse I en II was significant hoger bij patiënten met ASA-klasse III tot V (RR 1,96 [1,36-2,83]). Bij de 5.928 gastro-intestinale scopieën (55% ASA-klasse I of II, 43% klasse III-V) werden 77 (1,3%) negatieve effecten gemeld en deze kwamen significant vaker voor bij sedatie door een gastro-enteroloog dan door een anesthesioloog (1,8 vs. 1%).<sup>10</sup>

Behalve ademhalingsdepressie of onderdrukking van de cardiovasculaire functies kunnen hoestreflexen, braken of hypersalivatie, die tot aspiratie of obstructie van de luchtwegen kunnen leiden, voorkomen tijdens sedatie. De bijwerkingen van de middelen worden in detail in de afzonderlijke paragrafen besproken.

**Maatregelen.** In de Nederlandse richtlijn over PSA buiten de operatiekamer wordt aangegeven dat bij een verhoogd risico op incidenten een daarvoor opgeleid persoon van het sedatieteam de ademhaling, de bloeddruk, de hartfrequentie en de zuurstofverzadiging van de patiënt observeert en bewaakt, maar zich niet met de ingreep bezighoudt. Daarnaast moet het mogelijk zijn om de hulp van een anesthesioloog in te roepen. Controle van de hartfunctie met behulp van een met een electrocardiogram (ECG) kan worden overwogen bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen. Voorts wordt aangegeven dat het team dat de ingreep uitvoert over de benodigde middelen voor een reanimatie beschikt en hiermee moet kunnen beginnen totdat het reanimatieteam arriveert.<sup>4</sup> De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft deze minimale eisen beschreven in het 'Toetsingskader sedatie en/of analgesie buiten de operatiekamer' en ziet erop toe dat deze worden nageleefd.<sup>11</sup> In verband met een verhoogd risico op aspiratie dienen patiënten ook bij kortdurende ingrepen nuchter te zijn. Zes uur voor de ingreep mag geen vaste voeding worden gebruikt en twee uur voor de ingreep mag niet worden gedronken.

[12](#)



## Benzodiazepinen

**Middelen en indicaties.** Van de intraveneus toepasbare benzodiazepinen zijn *diazepam* en *midazolam* geregistreerd voor sedatie bij diagnostische of therapeutische ingrepen.<sup>14</sup> Diazepam is minder uitgebreid onderzocht. Het gebruik van diazepam wordt in de Nederlandse richtlijn ontraden.<sup>4</sup>

**Farmacologie.** Benzodiazepinen versterken de werking van de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Ze werken anxiolytisch en hypnotisch en bewerkstelligen een anterograde amnesie ofwel een stoornis in het kortetermijngeheugen.<sup>2</sup>  
<sup>3</sup> De werking van benzodiazepinen kan worden opgeheven door toediening van de antagonist *flumazenil* (zie tab. 1, pag. 61).

**Werkzaamheid.** In een systematisch literatuuroverzicht gingen onderzoekers na hoe de werkzaamheid en bijwerkingen van voornamelijk benzodiazepinen bij matige sedatie zich verhielden.<sup>15</sup> Daartoe sloten zij 36 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 3.918 patiënten in die een gastroscopie of coloscopie ondergingen. In de onderzoeken werd één middel, het frequentst midazolam (16 ond., 688 pat.) of een combinatie van middelen, vergeleken met een ander middel, placebo of geen behandeling. Omdat de afzonderlijke onderzoeken sterk verschilden wat betreft de dosering, de combinaties van middelen en de rapportage

van de resultaten, kon slechts een beperkt aantal onderzoeken statistisch worden samengevat. Er werden voornamelijk subjectieve uitkomstmaten gerapporteerd, zoals de tevredenheid van de arts of de patiënt, maar deze blijven buiten beschouwing omdat het niet-klinische maten zijn. Uit een klein aantal onderzoeken bleek dat de gemiddelde hersteltijd na een scopie langer was met midazolam (gastro-intestinale endoscopie) dan met propofol (coloscopie) (50 vs. 16 min.), ook als beide middelen werden gecombineerd met een opioïde (fentanyl of pethidine). Het is niet duidelijk of het soort ingreep van invloed is op het verschil in hersteltijd.[15](#)

In een systematisch literatuuroverzicht werden vier gerandomiseerde niet-geblindeerde of onderzoekergeblindeerde onderzoeken (tot 228 pat.) ingesloten waarin de succespercentages van kortdurende sedatie met midazolam of propofol onderling werden vergeleken bij cardioversie en traumatologische reposities.[16](#) Succesvolle sedatie werd bijvoorbeeld gedefinieerd aan de hand van het percentage patiënten dat een vooraf gesteld sedatieniveau bereikte of als een sedatie die het mogelijk maakte om een ingreep probleemloos uit te voeren. De onderzoeken waren van een methodologisch matige kwaliteit. De Jadad-score, waarin aspecten, zoals de randomisatiemethode, de blinding en de wijze van omgaan met uitvallers zijn verwerkt, was 2 tot 3 (max. 5). Sedatie werd als succesvol beschouwd bij 90 en 93% van de ingrepen met midazolam en propofol, een niet-significant verschil.[16](#) Bijwerkingen. Bij parenterale toediening van benzodiazepinen treedt na enkele minuten anterograde amnesie in en dit kan enkele uren aanhouden.<sup>2</sup> In theorie zal instructie van de patiënt (kort) na de ingreep daarom niet beklijven. Verder komen bijwerkingen, zoals hik en huiduitslag, zelden (0,1-1%) voor. Ernstige bijwerkingen, zoals broncho-spasmen en dyspneu, kunnen enkele uren aanhouden.[2](#)

In het geval van ademhalingsdepressie of hypoxemie kan de werking van benzodiazepinen worden geantagoniseerd met flumazenil.[4](#) De vergelijking tussen midazolam en propofol (2 ond.) liet in de eerder beschreven meta-analyse geen verschil zien wat betreft het aantal keren dat hypoxemie ontstond.[15](#) In het hierboven beschreven literatuuroverzicht werden 15 observationele onderzoeken ingesloten om de bijwerkingen van sedatie met midazolam en propofol te vergelijken.[16](#) Midazolam en propofol werden toegepast bij respectievelijk 847 en 2.453 ingrepen. Er werd onderscheid gemaakt tussen niet-ernstige (bv. bijwerking waarvoor medisch ingrijpen niet noodzakelijk was) en ernstige bijwerkingen (bv. aspiratiepneumonie, intubatie, ziekenhuisopname, overlijden). Vanwege de heterogene definities van niet-ernstige bijwerkingen konden alleen de ernstige bijwerkingen statistisch worden samengevat. Ernstige bijwerkingen werden niet gemeld bij het gebruik van midazolam, en één maal bij sedatie met propofol (0,04%).[16](#)

Contra-indicaties en interacties. Voor de benzodiazepinen in het algemeen geldt dat ze zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met myasthenia gravis, een ernstige leverfunctiestoornis, ernstige ademhalingsinsufficiëntie en slaapapneu.<sup>2</sup> Midazolam is alleen substraat voor CYP3A4, diazepam wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4. Er dient in theorie rekening te worden gehouden met interacties met middelen die de afbraak via deze enzymen kunnen versnellen of vertragen, omdat dit de werkingsduur van beide middelen kan verkorten of verlengen (bv. macroliden vertragen metabolisme midazolam via CYP3A4)[2](#)

---

## Systemische anesthetica

**Middelen en indicaties.** Systemisch toepasbare anesthetica zijn middelen die een bewustzijnsdaling veroorzaken en worden toegepast in het kader van sedatie bij (kortdurende) ingrepen.<sup>2</sup> In Nederland worden esketa-mine, etomidaat en propofol hiervoor toegepast.[17-19](#) Thio-pental (in Nederland alleen via import verkrijgbaar), dat onder meer is geregistreerd als anestheticum bij kortdurende ingrepen, wordt in Nederland voornamelijk (off label) gebruikt ter inductie van een diep coma bij euthanasie en wordt verder niet besproken.[20](#) Het middel heeft geen plaats in de eerder genoemde Nederlandse richtlijn.[4](#)

**Farmacologie.** De systemische anesthetica beïnvloeden de neurotransmissie op verschillende manieren. Esketamine heeft een anesthetisch en analgetisch effect doordat het de werking van de exciterende neurotransmitter glutamaat op de N-methyl-D-asparaginezuur (NMDA)-receptor remt. Etomidaat en propofol stimuleren de binding van de remmende neurotransmitter GABA aan de GABAA-receptor waardoor de signaaloverdracht wordt geremd. Etomidaat en propofol hebben geen analgetische eigenschappen.[2 3](#)

**Werkzaamheid.** Het meeste onderzoek naar sedatie bij kortdurende ingrepen is uitgevoerd in het kader van endoscopieën van

het maag-darmkanaal. Van de anesthetica is propofol het uitgebreidst onderzocht. De ervaring met etomidaat bij kortdurende ingrepen is beperkt.

In een meta-analyse die in 2008 in de Cochrane-bibliotheek verscheen, werd de hersteltijd van sedatie met propofol tijdens een coloscopie vergeleken met sedatie met andere middelen (benzodiazepinen met of zonder opioïden)<sup>21</sup> In totaal werden 22 gerandomiseerde onderzoeken (1 dubbelblind) ingesloten, waarvan zeven alleen als 'abstract' waren gepubliceerd. In acht onderzoeken werd alleen propofol toegepast. In de meeste onderzoeken werden gezonde personen (ASA-klasse I) ingesloten, in twee onderzoeken werden klasse IV-patiënten ingesloten. In vier onderzoeken met in totaal 249 patiënten werd propofol vergeleken met andere middelen. De hersteltijd was significant korter met propofol, namelijk 14,7 minuten (9,6-19,8 min.). Als propofol werd gecombineerd met een ander middel (bv. midazolam of een opioïde, 7 ond. met 527 pat.) was de hersteltijd eveneens significant korter dan bij een controlebehandeling zonder propofol. Als de onderzoeken die alleen als abstract waren gepubliceerd van de analyse werden uitgesloten, bleek dat de hersteltijd 20,5 minuten (13,4-27,6) korter was (5 ond.) Of een kortere hersteltijd van ongeveer 15 tot 20 minuten klinisch relevant is, valt te betwijfelen. Er werd geen verschil gezien in pijncontrole (5 ond., 344 pat.)<sup>21</sup>

In een literatuuroverzicht uit 2012 dat in de Cochrane-bibliotheek verscheen, werden gerandomiseerde onderzoeken naar de veiligheid van sedatie met propofol bij endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) verzameld<sup>22</sup> Er werden vier onderzoeken met in totaal 510 patiënten ingesloten waarin propofol werd vergeleken met midazolam/pethidine. In twee onderzoeken waren de patiënten 18 jaar of ouder en zij werden ingedeeld in ASA-klasse I tot III, in de andere twee onderzoeken waren patiënten ouder dan 80 jaar met ASA-klasse III of IV. Door heterogeniteit van de onderzoeken kon geen meta-analyse worden uitgevoerd. Primair werden de mortaliteit (ongeacht de oorzaak, door anesthesie of de ingreep), ernstige complicaties (hypoxemie en hypotensie) en het niet kunnen voltooien van de ingreep onderzocht. Verder waren secundaire eindpunten onder meer de hersteltijd. Er werden geen sterfgevallen tijdens of vlak na de sedatie gemeld. De resultaten van de afzonderlijke onderzoeken toonden dat het gebruik van propofol gepaard gaat met een snellere bijkom- en hersteltijd dan midazolam in combinatie met pethidine (verschil in 3 ond. 9, 17 en 50 min.)<sup>22</sup> Of die verschillen klinisch relevant zijn, is niet duidelijk.

**Bijwerkingen.** Over het algemeen geldt dat intraveneuze toegediende anesthetica weinig bijwerkingen geven vanwege de korte werkingsduur.<sup>2</sup> Er is echter geen antidotum beschikbaar.

**Esketamine en etomidaat.** Vaak (1-10%) komen bijwerkingen, zoals reversibele tachycardie, hypertensie, een tijdelijke ademhalingsdepressie, of reacties tijdens de herstelfase, zoals levendige dromen, nachtmerries, misselijkheid, braken, een toegenomen speekselproductie, wazig zien, duizeligheid, en motorische onrust, voor bij het gebruik van esketamine<sup>2 17</sup> Bij het gebruik van etomidaat komt zeer vaak (>10%) dyskinesie voor. Vaak (1-10%) komen voor myoclonus, pijnlijke vene, lichte en voorbijgaande hypotensie, apneu, hyperventilatie, stridor, misselijkheid en braken (vooral in combinatie met een opioïde) en huiduitslag.<sup>2 18</sup> Het gebruik van etomidaat, met name bij herhaalde toediening, kan leiden tot een langdurige onderdrukking van de cortisolproductie in de bijnierschors hetgeen aanleiding kan geven tot een daling van de plasmaconcentratie<sup>2</sup>

**Propofol.** Een bijwerking bij het gebruik van propofol is lokale pijn op de toedieningsplaats<sup>2</sup> In een literatuuroverzicht en meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken bleek dat ongeveer 60% van de patiënten pijn op de toedieningsplaats had (177 ond., 25.260 pat.)<sup>23</sup> Toediening via een onderarmvene in plaats van een handrugvene (6 ond., 411 pat., RR 0,14 [0,07-0,30]), of gelijktijdige intraveneuze toediening van lidocaïne (25 ond., 3.210 pat., RR 0,40 [0,33-0,48]) verminderde het risico op pijn<sup>23</sup> Beide methoden worden in de productinformatie geadviseerd.<sup>19</sup> Toediening via een onderarmvene kan als minder praktisch worden ervaren.

Verder wordt in de productinformatie aangegeven dat vaak (1-10%) bradycardie, voorbijgaande hypotensie, apneu tijdens de inductie, hoofdpijn, en misselijkheid en braken tijdens het ontwaken voorkomen.<sup>19</sup>

In de paragraaf over de benzodiazepinen werd aangegeven dat de incidentie van hypoxemie niet verschilde bij het gebruik van propofol of midazolam.<sup>15</sup> In één van de bovenstaande meta-analysen werd geen verschil gezien in complicaties, namelijk hypoxie, apneu, ademhalingsdepressie, hypotensie en aritmieën, bij sedatie met propofol in vergelijking met sedatie met een ander middel bij patiënten die een coloscopie ondergingen.<sup>21</sup> Ook in de andere meta-analyse bleek de incidentie van hypoxemie en hypotensie niet te verschillen tussen propofol of midazolam/pethidine ter sedatie bij ERCP<sup>22</sup> In een meta-analyse van 12 gerandomiseerde onderzoeken (1.161 pat., gastro-intestinale endoscopieën) verschilde het risico op hypoxie of hypotensie niet tussen propofol of een ander middel (midazolam, pethidine en/of fentanyl)<sup>24</sup> Opgemerkt dient te worden dat de in deze meta-analysen ingesloten onderzoeken niet primair waren ontworpen om verschillen in complicaties te onderzoeken.

Voorts heeft de de IGZ gebruiksadviezen geformuleerd ten aanzien van de microbiologische veiligheid van propofol voor alle zorginstellingen waar propofol wordt toegepast (zie kader hieronder)<sup>25</sup>

### **Circulaire Inspectie voor de Gezondheidszorg over propofol.**

In 2009 deed de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), samen met de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en de Nederlandse Vereniging van Anesthesiologen (NVA), een circulaire uitgaan waarin zorgverleners werden geïnformeerd over het verband tussen infecties bij patiënten na een ingreep en werden zij gewaarschuwd over het onjuiste gebruik van propofol.<sup>25</sup> De IGZ ziet erop toe dat de strikte gebruiksadviezen uit de productinformatie worden nageleefd. Zo dient propofol alleen onder aseptische omstandigheden te worden gebruikt. Het onverdunde product is maximaal 12 uur houdbaar na het aanbreken van de verpakking. Na verdunning dient propofol zo snel mogelijk te worden toegediend, uiterlijk tot zes uur na het openen van de verpakking. De maximale tijd tussen het optrekken van de propofoloplossing en het gebruik is acht uur. Deze zaken moeten protocollair worden vastgelegd.<sup>25</sup>

Contra-indicaties en interacties. Esketamine is gecontraïndiceerd bij patiënten met ischemische hartziekten, bij (pre)eclampsie of bij patiënten bij wie stijging van de bloeddruk of de intracraniale druk een ernstig risico vormt.<sup>17</sup> Er zijn geen absolute contra-indicaties voor etomidaat.<sup>18</sup>

De combinatie van esketamine met xanthinederivaten kan de convulsiedrempel verlagen en wordt afgeraden in de productinformatie.<sup>17</sup> In combinatie met andere sedativa en hypnotica kan de werking van etomidaat zijn versterkt en dient de dosering te worden verlaagd.<sup>18</sup> In combinatie met fentanyl kan de plasmaconcentratie van propofol worden verhoogd.<sup>19</sup>

---

**Middelen en indicaties.** Alfentanil en fentanyl zijn onder meer geregistreerd voor analgesie tijdens anesthesie bij kortdurende ingrepen.<sup>26 27</sup> In de praktijk en in geneesmiddelenonderzoek worden ook andere opioïden, zoals morfine, pethidine en remifentanil, tijdens kortdurende ingrepen toegepast.

**Farmacologie.** Opioïden hebben een analgetisch effect door aangrijping op de opioïdereceptoren, voornamelijk in de hersenen en het ruggenmerg.<sup>2</sup> Ze worden bij kortdurende ingrepen toegepast als aanvulling op middelen die niet of in mindere mate analgetisch werken. Er is een antagonist beschikbaar, namelijk naloxon.

**Werkzaamheid.** In diverse meta-analysen zijn opioïden in combinatie met benzodiazepinen en systemische anesthetica onderzocht (zie paragrafen over benzodiazepinen en systemische anesthetica).<sup>15 21 22</sup> In de praktijk wordt aangeraden om bij pijnlijke ingrepen eerst voor adequate analgesie te zorgen alvorens een sedativum toe te dienen.

Bijwerkingen. Opioïden veroorzaken sufheid, een bijwerking die bijdraagt aan het sedatieve effect van gelijktijdig gebruikte middelen. In combinatie met een benzodiazepine of een systemisch anestheticum is er een groter risico op ademhalingsdepressie. In ernstige gevallen kan naloxon worden gegeven.<sup>2</sup> Bij het gebruik van alfentanil komen verder zeer vaak (>10%) misselijkheid, braken en pijn op de injectieplaats voor.<sup>2 26</sup> Fentanyl veroorzaakt vaak (1-10%) spierrigiditeit van de thorax- en de skeletspieren, en verder met name cardiale bijwerkingen (bv. hypotensie, bradycardie)<sup>2 27</sup>

**Contra-indicaties en interacties.** Voor de opioïden in het algemeen geldt dat ze zijn gecontraïndiceerd bij een acute ademhalingsdepressie, cyanose, hersentrauma, een verhoogde intracraniale druk, coma, en ileus.<sup>2</sup>

Het metabolisme van alfentanil en fentanyl verloopt via CYP3A4.<sup>2</sup> Er dient in theorie rekening te worden gehouden met middelen die de afbraak via deze enzymen kunnen versnellen of vertragen, omdat dit de werkingsduur van beide middelen kan verkorten of verlengen.<sup>2</sup>



## De discussie rondom de sedatie met propofol

Het recente overlijden van de Amerikaanse zanger Michael Jackson in juni 2009 heeft propofol onder de aandacht van het grote publiek gebracht.<sup>28</sup> Eerder was er in de medische wereld al discussie over de veiligheid van propofol. Het theoretische gegeven dat het risico op een snelle overgang naar een diepe sedatie met propofol groter is dan met bijvoorbeeld de benzodiazepinen lag ten grondslag aan de discussie of sedatie met propofol moet plaatsvinden onder toezicht van een anesthesioloog.

In de productinformatie van propofol wordt aangegeven dat alvorens iemand een sedatie met propofol mag uitvoeren, deze persoon deskundig dient te zijn op het gebied van anesthesie.<sup>19</sup> Propofol mag niet door dezelfde persoon worden toegediend die de diagnostische of therapeutische ingreep uitvoert.<sup>19</sup> Ondersteuning door een sedatieteam is aangewezen als de ingreep als risicovol wordt ingeschat. Als aan deze voorwaarden wordt voldaan, wordt een sedatie met propofol over het algemeen als weinig risicovol gezien.

Thans is een groot aantal onderzoeken, voornamelijk observationele onderzoeken, gepubliceerd naar de risico's van sedatie met propofol door niet-anesthesiologen.<sup>29-36</sup> Het grootste is een retrospectieve analyse van ongeveer 650.000 endoscopieën, waarvan het grootste deel (422.424 scopieën) niet-gepubliceerde gegevens betreft.<sup>37</sup> Bij 489 patiënten (0,1%) was beademing met een masker nodig. In 11 gevallen was endotracheale intubatie nodig en vier van deze patiënten overleden. Ofschoon de onderzoekers concluderen dat propofol veiliger is dan benzodiazepinen en opioïden op basis van indirecte vergelijkingen<sup>36</sup> geldt voor observationeel onderzoek dat de resultaten kunnen zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie.

In diverse landen zijn, deels door de overheid, beperkingen opgelegd aan sedatie met propofol. De anesthesiologische organisaties aldaar ondersteunen de maatregelen waarin de toepassing van propofol door niet-anesthesiologen als niet-opportuun wordt gezien.<sup>38</sup> De Nederlandse richtlijnmakers zijn tot de conclusie gekomen dat propofol veilig kan worden gebruikt door niet-anesthesiologen, mits aan de eerder genoemde veiligheidsvoorwaarden wordt voldaan.<sup>4</sup> Zij baseren dat oordeel op de gegevens van observationele onderzoeken. Er zijn geen gegevens afkomstig uit de hoogste categorie van wetenschappelijk bewijs. De discussie kan mogelijk worden opgelost als er gerandomiseerd onderzoek komt waarin de werkzaamheid en bijwerkingen van sedatie met propofol wordt vergeleken bij anesthesiologen en niet-anesthesiologen.

### Plaatsbepaling

Bij kortdurende ingrepen is het nogal eens nodig om ze onder kortdurende sedatie met systemisch toegediende anesthetica of benzodiazepinen uit te voeren. Als een ingreep pijnlijk is, kan analgesie met opioïden nodig zijn. Het doel van sedatie en analgesie is om angst, ongemak en pijn te verminderen, zodat een ingreep veilig kan worden uitgevoerd.

Er is een beperkt aantal gerandomiseerde onderzoeken naar sedatie bij kortdurende ingrepen gepubliceerd. Het merendeel is uitgevoerd in het kader van endoscopieën van het maag-darmkanaal en dan met name met de benzodiazepine midazolam of het anestheticum propofol. De resultaten van een aantal meta-analysen tonen dat sedatie met propofol in vergelijking met andere middelen een kortere waak- en hersteltijd geeft, uiteenlopend van enkele minuten tot 30 of 50 minuten. Of dit klinisch relevant is, is niet duidelijk. Er dient te worden opgemerkt dat een aanzienlijk deel van de onderzoeken niet-geblindeerd is uitgevoerd, hetgeen de betrouwbaarheid van de resultaten beperkt. Andere mogelijke voordelen van propofol in vergelijking met midazolam staan minder duidelijk vast.

De risico's van sedatie hangen samen met het sedatieniveau, de aard van de ingreep en de gezondheidstoestand van de patiënt. De voornaamste negatieve effecten zijn cardiopulmonaal van aard, zoals hypoxie en hypotensie. In observationele onderzoeken zijn aanwijzingen gevonden dat de incidentie van negatieve effecten laag is, ook als sedatie wordt uitgevoerd door niet-anesthesiologen. De resultaten van dit type onderzoek kunnen echter zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie. Op basis van voornamelijk hetzelfde type observationeel onderzoek zijn aanwijzingen gevonden dat de risico's op complicaties niet verschillen tussen midazolam met of zonder een opioïde en propofol.

Propofol dient, ten minste op theoretische gronden, als riskanter dan midazolam te worden beoordeeld, omdat er geen antidotum beschikbaar is. Pijn op de toedieningsplaats komt frequent voor. Ofschoon dit kan worden omzeild door propofol via een onderarmvene toe te dienen of gelijktijdig lidocaïne te geven, kan dit als minder praktisch worden ervaren. Vanwege het risico op infecties heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg een circulaire verspreid met aanbevelingen ten aanzien van het juiste gebruik van propofol. Of het voordeel van een kortere waak- en hersteltijd buiten de operatiekamer tegen deze voor een deel theoretische maar potentieel ernstige nadelen opweegt, is discutabel. Met midazolam is de meeste onderzoekservaring



opgedaan. Er is wel een antidotum voor midazolam beschikbaar waardoor de balans van werkzaamheid en bijwerkingen gunstiger is. Voor kortdurende sedatie zou veiligheidshalve midazolam het eerstekeuzemiddel kunnen zijn.

**Trefwoorden:** sedatie, anesthesie, systemische anesthetica, benzodiazepinen, opioïden, propofol, midazolam

---

## Literatuurreferenties | [terug naar boven](#) |

1. Noordzij PG, Klimek M, Stamer AJ (red.). *Klinische anesthesiologie*. Utrecht: De Tijdstroom 2012.
2. *Informatorium Medicamentorum*. Den Haag: KNMG, 2014.
3. Sitsen JMA, Cohen AF, Franson KL, Smits P, Struijker Boudier HAJ, Bortel LM van (red.). *Farmacologie*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2009.
4. Richtlijn sedatie en/of analgesie (PSA) op locaties buiten de operatiekamer. Deel I: bij volwassenen [document op het internet]. Nederlandse vereniging voor Anesthesiologie. Via: [http://www.anesthesiologie.nl/uploads/openbaar/RL\\_Sedatie\\_en\\_of\\_analgesie\\_Volwassenen\\_en\\_IC\\_2012.pdf](http://www.anesthesiologie.nl/uploads/openbaar/RL_Sedatie_en_of_analgesie_Volwassenen_en_IC_2012.pdf).
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-1017.
6. ASA Physical Status Classification System [document op het internet]. American Society of Anesthesiologists. Via: <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>.
7. Enestvedt BK, Eisen GM, Holub J, Lieberman DA. Is the American Society of Anesthesiologists classification useful in risk stratification for endoscopic procedures? *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 464-471
8. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, Garmo P de, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 27-34.
9. Benjamin SB. The risks associated with GI endoscopy: how much do we really know? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 35-36.
10. Vargo JJ, Holub JL, Faigel DO, Lieberman DA, Eisen GM. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 955-963.
11. Toetsingskader sedatie en/of analgesie buiten de operatiekamer [document op het internet]. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Via: [http://www.igz.nl/Images/toetsingskader%20sedatie%20\\_tcm294-328212.pdf](http://www.igz.nl/Images/toetsingskader%20sedatie%20_tcm294-328212.pdf).
12. Richtlijn Perioperatief voedingsbeleid [document op het internet]. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Via: [http://www.anesthesiologie.nl/uploads/openbaar/RL\\_Periooperatief\\_Voedingsbeleid\\_2007.pdf](http://www.anesthesiologie.nl/uploads/openbaar/RL_Periooperatief_Voedingsbeleid_2007.pdf).
13. Productinformatie midazolam (Dormicum®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
14. Productinformatie diazepam (Diazemuls®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
15. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 910-923.
16. Hohl CM, Sadatsafavi M, Nosyk B, Anis AH. Safety and clinical effectiveness of midazolam versus propofol for procedural sedation in the emergency department: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 1-8.
17. Productinformatie esketamine (Ketanest-S®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
18. Productinformatie etomidate (Hypnomidate®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
19. Productinformatie propofol (Diprivan®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
20. Productinformatie thiopental (Pentothal®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
21. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD00626.
22. Garewal D, Powell S, Milan SJ, Nordmeyer J, Waikar P. Sedative techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD007274.
23. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review

and meta-analysis. BMJ 2011; 342: d1110.

24. Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1049-1056.
25. Circulaire propofol [document op het internet]. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Via: <http://www.igz.nl/zoeken/document.aspx?doc=Circulaire+propofol&docid=1325>.
26. Productinformatie fentanyl (merkloos), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
27. Productinformatie alfentanil (Rapifen®), via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
28. Hartle A, Malhotra S. The safety of propofol. BMJ 2009; 339: b4024.
29. Tohda G, Higashi S, Wakahara S, Morikawa M, Sakumoto H, Kane T. Propofol sedation during endoscopic procedures: safe and effective administration by registered nurses supervised by endoscopists. Endoscopy 2006; 38: 360-367.
30. Rex DK, Overley C, Kinser K, Coates M, Lee A, Goodwine BW, et al. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1159-1163.
31. Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Safety of propofol for conscious sedation during endoscopic procedures in high-risk patients - a prospective, controlled study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1751-1757.
32. Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases. Gastrointest Endosc 2003; 57: 664-671.
33. Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF, Jacobson KN, Haulk AA, Adesman P, et al. Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1744-1750.
34. Clarke AC, Chiragakis L, Hillman LC, Kaye GL. Sedation for endoscopy: the safe use of propofol by general practitioner sedationists. Med J Aust 2002; 176: 158-161.
35. Friedrich K, Stremmel W, Sieg A. Endoscopist-administered propofol sedation is safe - a prospective evaluation of 10,000 patients in an outpatient practice. J Gastrointest Liver Dis 2012; 21: 259-263.
36. Sacchetti A, Senula G, Strickland J, Dubin R. Procedural sedation in the community emergency department: initial results of the ProSCED registry. Acad Emerg Med 2007; 14: 41-46.
37. Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, Imperiale TF, Walker JA, Sandhu K, et al. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. Gastroenterology 2009; 137: 1229-1237.
38. Perel A. Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a consensus Statement of 21 European national societies of anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2011; 28:580-584.

---

## Gerelateerde artikelen

- [Doping, een stand van zaken](#)  
04-08-2016 | drs. O. de Hon en drs. F. Stoele
- [De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen](#)  
11-09-2014
- [Ouderen en geneesmiddelen: duizeligheid en vallen](#)  
01-09-2003 | mw drs J.O. Daal, dr J.J. van Lieshout
- [Roken en interacties met geneesmiddelen](#)  
01-08-2002 | prof. dr P. Smits, mw Y.G.L. de Graaf, prof. dr D.J.Th. Wagenaar
- [Buspiron voor de behandeling van angst en spanning](#)  
30-05-1987
- [Het voorschrijven van kalmerings- en slaapmiddelen aan druggebruikers](#)  
06-12-1986
- [Midazolam, een ander benzodiazepine in de anesthesie](#)

02-11-1985

- [Benzodiazepinen bij angst, spanning en slaapstoornissen](#)  
28-10-1982
- [Pijnbestrijding bij patiënten met kanker](#)  
07-10-1981
- [Slapen mét, of zonder geneesmiddelen](#)  
01-10-1976

*Copyright © 2018 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>*