



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2025-B-367-z Remimazolam**

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Remimazolam  
Prozedurale Sedierung bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remimazolam N05CD14 Byfavo®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Remimazolam wird angewendet bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung.
Dexmedetomidin- hydrochlorid N05CM18 z.B. Dexdor	Für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis -3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)). <b>Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d.h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.</b>
Diazepam N05BA01 z.B. Diazepam- ratiopharm 10 mg/2 ml Injektionslösung	Zur Prämedikation vor operativen oder diagnostischen Eingriffen (z. B. Endoskopien u. ä.) und postoperativen Medikation
Etomidat N01AX07 z.B. Etomidat- Lipuro 2 mg/ml	Etomidat-Lipuro ist indiziert zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen, Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten sowie Kindern und Jugendlichen. <b>Zur Kurznarkose (nur in Verbindung mit einem Analgetikum).</b>
Lorazepam N05BA06 z.B. Lorazepam Xilmac 2 mg Injektionslösung	Zur Beruhigung (Basissedierung) vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe, um Angst und Spannung zu vermindern und zu erreichen, dass sich der Patient danach an Einzelheiten nicht mehr vollständig erinnert. [...]
Midazolam	DORMICUM ist ein Schlaf induzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

N05CD08 z.B. Dormicum Injektionslösung	Bei Erwachsenen: <ul style="list-style-type: none"><li>- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.</li><li>- [...]</li></ul>
Propofol N01AX10 z.B. Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius	Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur <ul style="list-style-type: none"><li>- Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat,</li><li>- <b>Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 1 Monat,</b></li><li>- Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung.</li></ul>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-367-z (Beratung nach § 35a SGB V)  
Remimazolam**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. Januar 2026

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	15
3.3 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	62
Referenzen .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSG	British Society of Gastroenterology
CS	Conventional sedatives
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
ECRI	Emergency Care Research Institute
ENMC	European Neuromuscular Centre
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDs	Neuromuscular disorders
OR	Odds Ratio
PCA	patient:innenkontrollierte Analgesie
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Prozedurale Sedierung bei Erwachsenen.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur *prozeduralen Sedierung/Analgesie/Anästhesie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Bei der Recherche nach systematischen Reviews wurde eine Einschränkung auf die prozedurale Sedierung bei Broncho-, Kolo- oder Gastroskopie vorgenommen. Die Recherchestrategien wurden vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 08.01.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1693 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

Johnson G et al., 2025 [6].

Propofol for sedation during colonoscopy (Review)

#### **Fragestellung**

The primary aim of this review was to assess the effects of propofol sedation for colonoscopy in adult patients compared to opioids or benzodiazepines, or both. Our secondary aim was to assess the effects of propofol sedation for adult patients undergoing colonoscopy administered by anesthesiologists compared to that administered by non-anesthesiologists.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients, aged 18 years or older, undergoing colonoscopy for any reason

##### Intervention:

- propofol

##### Komparator:

- opioids, benzodiazepines, or both, for sedation during colonoscopy

##### Endpunkte:

- **Critical outcomes:**
  - Cecal intubation rate (colonoscopy completion rate)
  - Post-procedure recovery time
  - Time to discharge from endoscopy unit
  - Patient satisfaction
  - Pain control
- **Important outcomes**
  - Safety outcomes: hypoxia, apnea, hypoxia requiring intervention, hypotension, arrhythmias, colonic perforations, death
  - Hospital admissions (when procedure was performed in an ambulatory care setting)
  - Level of sedation
  - Procedure duration
  - Sedation time (new in 2024 update)
  - Adenoma detection rate (new in 2024 update)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- In the previous iteration of this review, we searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Embase, Cancerlit, CINAHL, LILACS, Biological Abstracts, and Web of Science databases for entries up to December 2010.
- In the current update, we searched CENTRAL (Ovid), Ovid MEDLINE, Ovid Embase, CINAHL (EBSCO), LILACS (VHL), Web of Science Core Collection (Clarivate), WHO ICTRP, and ClinicalTrials.gov from December 2010 until February 2024. We applied no language restrictions.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's RoB 2 tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- [...] 33 unique studies (12 carried forward from the previous iteration of this review, 21 uniquely identified in this update) with a total of 12,485 participants. Thirty studies (12,036 participants) examined propofol compared to traditional sedatives during colonoscopy, five of which were published as abstracts only.

Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1. Overview of synthesis and included studies: propofol versus traditional sedatives**

Study ID Country of conduct	Funding information	Population (sample size: intervention/control)	Propofol directed by	Propofol administration mode	Comparison drug	Sedation goal
<b>Intervention category: Propofol alone</b>						
Bastaki 2013 Greece	Non-pharma (hospital funded)	ASA I-II outpatients, hospital-based endoscopy unit (n=50/50)	Nurse anesthetist	Bolus and infusion	Fentanyl and midazolam	Propofol arm: BIS values <70  Comparison arm: sedation as determined by as-



**Table 1. Overview of synthesis and included studies: propofol versus traditional sedatives** (Continued)

						Assistant gastroenterologist
Germain 1989 France	Not reported	Population/setting not reported (n=50/50)	Anesthesiologist	Bolus and infusion	Alfentanil and midazolam	Not reported
Jimenez-Perez 2000 Spain (abstract only)	Not reported	Population/setting not reported (n= 4005/3281)	Not reported	Not reported	Diazepam	Not reported
Kao 2008 Canada	Not reported	Outpatients, hospital-based endoscopy unit (n=62/47)	Anesthesiologist	Bolus	Midazolam and meperidine	Both arms: OAA/S ≤2
Kim 2021 South Korea	Not reported	ASA I-II. Setting not reported (n=89/89)	Research nurse	Bolus	Midazolam and meperidine	Both arms: Ramsay sedation scale 3-4
Moerman 2003 Belgium	Not reported	ASA I-II outpatients. Endoscopy unit location not reported (n=25/15)	Anesthesiologist	Bolus and infusion	Remifentanyl	Not reported
Munoz-Navas 1994 Spain (abstract only)	Not reported	Population/setting not reported (n=14/15)	Not reported	Not reported	Midazolam and flumazenil	Not reported
Ng 2001 Singapore	Not reported	ASA I-II outpatients. Endoscopy unit location not reported (n=44/44)	Patient (via PCA pump)	Bolus	Midazolam	Both arms: Patient comfort
Padmanabhan 2017 USA	Not reported	ASA I-IV outpatients, clinic-based endoscopy unit (n=300/300)	Anesthesiologist	Bolus	Fentanyl and midazolam	Both arms: Anesthesiologist usual practice
Pascual 2011 Cuba	Not reported	ASA I-III patients in hospital-based endoscopy unit. Inpatient/outpatient status not specified (n=256/256)	Anesthesiologist	Bolus	Midazolam and meperidine	Not reported
Pohlmann 1993 Germany	Not reported	Hospitalized inpatients. ASA status not specified (n=51/51)	Endoscopist via nurse	Bolus and infusion	Midazolam	Both arms: Desired level of sedation, slurred speech or lack of reaction
Schroeder 2016	Non-pharma (region-	Outpatients, clinic-based endoscopy unit. ASA status not reported (n=144/145)	Anesthesiologist	Bolus	Fentanyl and midazolam	Propofol arm: Discretion of



**Table 1. Overview of synthesis and included studies: propofol versus traditional sedatives** (Continued)

USA	al research grant)					the anesthesia provider.  Comparison arm: Discretion of the endoscopist
Sipe 2002 USA	Not reported	ASA I-II outpatients. Endoscopy suite location not reported (n=40/40)	Endoscopist via nurse	Bolus	Midazolam and meperidine	Both arms: To tolerate the procedure with minimal/mild pain while maintaining adequate cardiorespiratory function
Steenholdt 2022 Denmark	Non-phar-ma (region-al research grant)	ASA I-II patients, hospital-based endoscopy suite. Inpatient/out-patient status not reported (n=63/67)	Endo-scopist via nurse	Bolus	Fentanyl and midazolam	Propofol arm: Un-responsive with-out tactile stimu-lus.  Comparison arm: Drowsy but re-sponsive.
Ulmer 2003 USA	Not report-ed	ASA I-II (ASA III if CRF only) outpa-tients. Endoscopy suite location not specified (n=50/50)	Endo-scopist via nurse	Bolus	Fentanyl and midazolam	Both arms: To tol-erate the proce-dure with min-imal/mild pain while main-tain-ing ade-quate car-diorespi-ratory function
Vivona 2013  Italy  (abstract only)	Not report-ed	Population/setting not reported (n=44/44)	Not report-ed	Not report-ed	Fentanyl and midazolam	Not reported
Zhu 2023 China	Non-phar-ma (hospit-al funded)	Outpatients, hospital-based en-doscopy unit. ASA status not re-ported (n=86/86)	Anesthe-si-ologist	Bolus	Alfentanil	Both arms: OAA/S ≤4.

#### Qualität der Studien:

- Die Ergebnisse zur Qualität der Studien sind den Forest Plots im Abschnitt „Studienergebnisse“ zu entnehmen.

#### Studienergebnisse:

- Propofol sedation may improve recovery time (MD -3.09 minutes, 95% CI -4.88 to -1.30; 17 RCTs, 2661 participants; low-certainty evidence) and patient satisfaction score (MD 0.42, 95% CI 0.19 to 0.65; 14 RCTs, 1856 participants; low-certainty evidence) compared to traditional sedative agents. The effect is uncertain for discharge time (MD -3.65 minutes, 95% CI -6.93 to -0.37; 17 RCTs, 3131 participants; very low-certainty evidence) and pain score (MD -0.62, 95% CI -1.28 to 0.05; 9 RCTs, 1084 participants; very low-certainty evidence). Propofol likely results in little to no difference in cecal intubation rate (OR 0.99, 95% CI 0.36 to 2.72; 6 RCTs, 1856 participants; moderate-certainty evidence), and may result in little to no difference in respiratory events requiring intervention (OR 0.65, 95% CI 0.21 to 1.97; 10 RCTs, 1614 participants; low-certainty evidence) and colonic perforations (OR 2.87, 95% CI 0.60 to 13.83; 3 RCTs, 7978 participants; low-certainty evidence).

- The certainty of the evidence was limited by unexplained statistical heterogeneity, wide CIs, and some concerns regarding risk of bias, due primarily to lack of trial information.

**Summary of findings 1. Summary of findings table - Propofol compared to traditional sedatives for sedation during colonoscopy in adult patients**

Propofol compared to traditional sedatives for sedation during colonoscopy in adult patients						
Patient or population: sedation during colonoscopy in adult patients Setting: Inpatients and outpatients Intervention: propofol Comparison: traditional sedatives						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with traditional sedatives	Risk with propofol				
Cecal intubation rate (colonoscopy completion rate)	962 per 1000	<b>962 per 1000</b> (902 to 986)	<b>OR 0.99</b> (0.36 to 2.72)	1856 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate <sup>d</sup>	Sedation with propofol likely results in little to no difference in cecal intubation rate compared to traditional sedative agents.
Post-procedure recovery time (time until patient recovered from the effects of the sedative agent) follow-up: range 14 minutes to 360 minutes	The mean post-procedure recovery time (time until patient recovered from the effects of the sedative agent) was <b>15.12</b> minutes	<b>MD 3.09 minutes lower</b> (4.88 lower to 1.3 lower)	-	2661 (17 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>b,c</sup>	Sedation with propofol may reduce post-procedure recovery time compared to traditional sedative agents. The magnitude of effect appears to be greater when propofol is used alone instead of in combination with other agents.
Time to discharge from endoscopy unit (time from the end of the colonoscopy procedure until the patient is discharged from the recovery room) follow-up: range 14 minutes to 360 minutes	The mean time to discharge from endoscopy unit (time from the end of the colonoscopy procedure until the patient is discharged from the recovery room) was <b>30.59</b> minutes	<b>MD 3.65 minutes lower</b> (6.93 lower to 0.37 lower)	-	3131 (17 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>b,c,d</sup>	The effect of sedation with propofol on time to discharge from endoscopy unit compared to traditional sedative agents is unclear. The true effect may be markedly different from the estimated effect.
Patient satisfaction score, immediately after the procedure assessed with: visual analogue scale or Likert scale Scale from: 0 to 10	The mean patient satisfaction score, immediately after the procedure was <b>9.19</b>	<b>MD 0.42 higher</b> (0.19 higher to 0.65 higher)	-	1856 (14 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>c,e</sup>	Sedation with propofol may increase patient satisfaction compared to traditional sedative agents. The magnitude of effect appears to be greater when propofol is used alone instead of in combination with other agents. When this outcome was reported and analyzed as a dichotomous outcome, propofol combined with other agents resulted in little to no difference in the number of satisfied patients compared to traditional sedative agents.
Pain score (level of pain during the procedure), assessed immediately after the procedure (pain score) assessed with: visual analogue scale or Likert scale Scale from: 0 to 10	The mean pain score (level of pain during the procedure), assessed immediately after the procedure was <b>1.95</b>	<b>MD 0.62 lower</b> (1.28 lower to 0.05 higher)	-	1084 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>c,e,f</sup>	The effect of propofol sedation on pain control during the procedure is unclear. The true effect may be markedly different from the estimated effect. When reported as a dichotomous outcome (proportion of patients with controlled pain during the procedure), propofol sedation resulted in an increased proportion of patients reporting controlled pain compared to traditional sedative agents.
Respiratory events requiring intervention (hypoxia, apneas), assessed during or immediately after the procedure	12 per 1000	<b>8 per 1000</b> (3 to 24)	<b>OR 0.65</b> (0.21 to 1.97)	1614 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>e,f</sup>	Sedation with propofol may result in little to no difference in respiratory events requiring intervention (hypoxia, apneas) compared to traditional sedative agents.
Colonic perforations, assessed during or immediately after the procedure	1 per 1000	<b>2 per 1000</b> (0 to 8)	<b>OR 2.87</b> (0.60 to 13.83)	7978 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>e,f</sup>	Sedation with propofol may result in little to no difference in colonic perforations compared to traditional sedative agents.

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

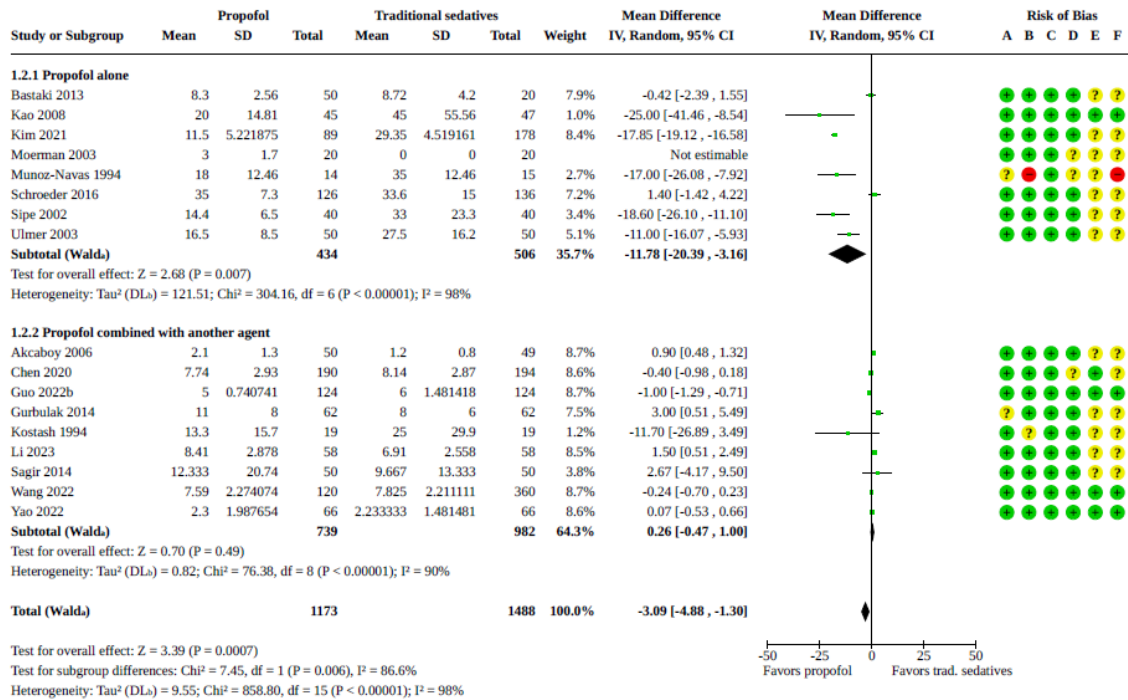
**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.



Post-procedure recovery time

Figure 3. Forest plot of post-procedure recovery time (comparison: propofol versus traditional sedative agents for colonoscopy), subgrouped by whether propofol was administered alone or in combination with another sedative.



Footnotes

•CI calculated by Wald-type method.

‡Tau<sup>2</sup> calculated by DerSimonian and Laird method.

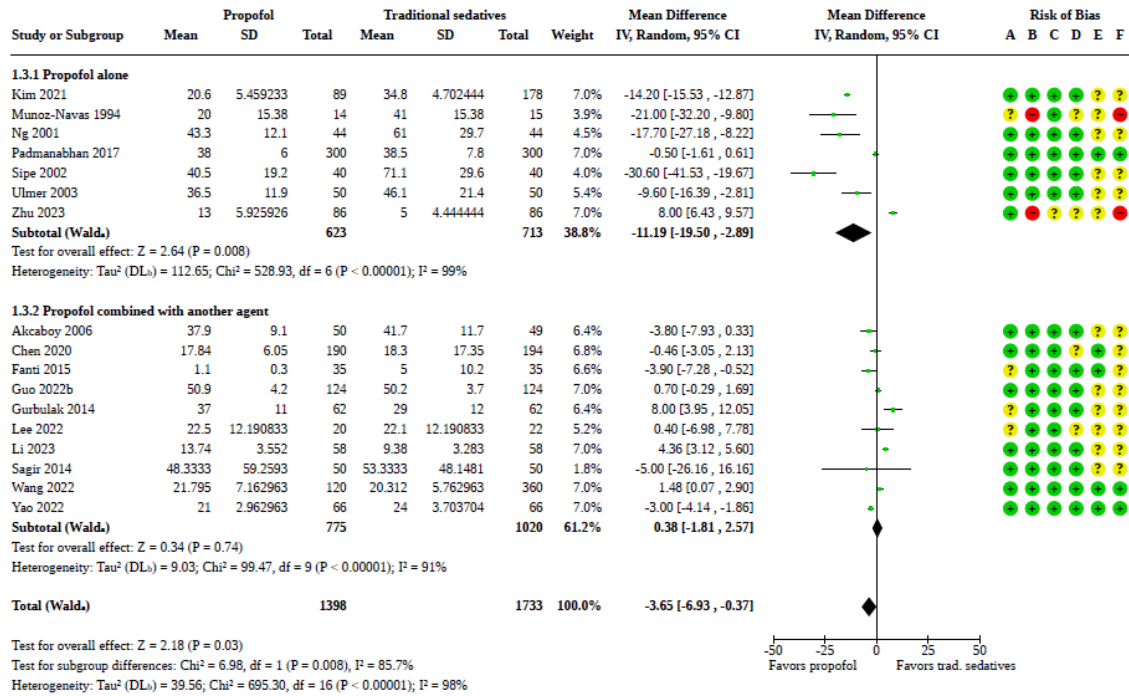
Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias



### Time to discharge from endoscopy unit

**Figure 5. Forest plot of time to discharge from the endoscopy unit (comparison: propofol versus traditional sedative agents for colonoscopy), subgrouped by whether propofol was administered alone or in combination with another sedative.**



#### Footnotes

∆CI calculated by Wald-type method.

‡Tau<sup>2</sup> calculated by DerSimonian and Laird method.

#### Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias







## 3.2 Systematische Reviews

### Koo BW et al., 2025 [7].

Comparison of the Safety and Efficacy of Remimazolam and Propofol for Sedation in Adults Undergoing Colonoscopy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

#### Fragestellung

This meta-analysis evaluates the safety and efficacy of remimazolam versus propofol for sedation during colonoscopy, focusing on hemodynamic and respiratory outcomes.

#### Methodik

##### Population:

- adults undergoing colonoscopy with sedation

##### Intervention:

- Remimazolam

##### Komparator:

- Propofol

##### Endpunkte:

- hypotension (primary outcome), bradycardia, respiratory depression, injection pain, sedation onset time, emergence time, procedure success rate, and recovery room stay

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Search of CENTRAL, Embase, PubMed, Scopus, and Web of Science up to January 2025

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool /GRADE

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen RCTs with 3290 participants

##### Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of the studies included.

Author (Year)	No. of Group	Sample Size		Age		Induction		Maintenance		Opioid
		N1	N2	A1	A2	Remimazolam	Propofol	Remimazolam	Propofol	
Chen, 2020 [16]	2	194	190	45	44	5 mg	1.5 mg/kg	2.5 mg	0.5 mg/kg	Fentanyl 1 µg/kg
Deng, 2024a [17]	2	358	344	75	75	0.15 mg/kg	1.5 mg/kg	0.05 mg/kg	0.5 mg/kg	Esketamine 0.3 mg/kg
Deng, 2024b [18]	2	50	50	46	47	0.15 mg/kg	2 mg/kg	2.5 mg	0.5 mg/kg	Sufentanil 0.1 µg/kg
Guo, 2022 [19]	2	124	124	47	48	5 mg	1.5 mg/kg	2.5 mg	0.5 mg/kg	Fentanyl 1 µg/kg
Li, 2023a [13]	2	58	58	49	48	0.05-0.15 mg/kg	0.5-1.5 mg/kg	0.3-0.5 mg/kg/h	3-5 mg/kg/h	Sufentanil 0.1 µg/kg
Li, 2022 [14]	2	38	38	68	68	0.05-0.15 mg/kg	0.5-1.5 mg/kg	0.3-0.5 mg/kg/h	3-5 mg/kg/h	Sufentanil 0.1 µg/kg
Li, 2023b [15]	2	75	75	50	50	0.15-0.25 mg/kg	1-2 mg/kg	1-2 mg/kg/h	2-4 mg/kg/h	Esketamine 0.15 mg/kg
Lin, 2024 [20]	2	114	114	71	71	0.2 mg/kg	1 mg/kg	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	Sufentanil 0.05 µg/kg
Liu, 2021 [21]	2	115	117	69	69	0.15 mg/kg	0.1 mL/kg	0.075 mg/kg	0.05 mL/kg	Fentanyl 0.5 µg/kg
Shi, 2024 [22]	3	73	73	58	60	0.15 mg/kg	2 mg/kg	0.04 mg/kg	0.4 mg/kg	Nalbuphine 0.2 mg/kg
		72	73	57	60	2 mg/kg	2 mg/kg	0.04 mg/kg	0.4 mg/kg	Nalbuphine 0.2 mg/kg
Sun, 2024 [23]	3	37	38	53	53	0.2 mg/kg	2 mg/kg	2.5 mg	30 mg	Sufentanil 5 µg
		38	38	48	53	0.25 mg/kg	2 mg/kg	2.5 mg	30 mg	Sufentanil 5 µg
Wang, 2022 [24]	2	357	120	44	47	7 mg/kg	1.5 mg/kg	2.5 mg	0.5 mg/kg	Fentanyl 50 µg
		28	28	54	54	0.1 mg/kg	2 mg/kg	2.5 mg	1/3 to 1/2 of initial dose	Alfentanil 10 µg/kg
Xin, 2022 [25]	4	30	27	50	56	0.15 mg/kg	2 mg/kg	2.5 mg	1/3 to 1/2 of initial dose	Alfentanil 10 µg/kg
		29	29	52	52	0.2 mg/kg	2 mg/kg	2.5 mg	1/3 to 1/2 of initial dose	Alfentanil 10 µg/kg
Yao, 2022 [26]	3	66	66	49	48	0.2 mg/kg	1 mg/kg	6 mg	30 mg	Sufentanil 5 µg

A1: mean age in remimazolam group, A2: mean age in the propofol group, N1: number of participants in the remimazolam group, N2: number of participants in the propofol group.

### Qualität der Studien:

- The majority of studies analyzed in this meta-analysis were classified as having a “low” risk of bias. However, one study [23] raised “some concerns” due to insufficient details regarding the concealment of group allocation prior to participant enrollment and intervention.
- GRADE: Hypotension, bradycardia, respiratory depression, injection pain, procedure success rate, and time to reach the target sedation depth—were classified as having moderate certainty, largely due to concerns about potential bias. In contrast, other outcomes, such as emergence time from sedation and duration of stay in the post-procedure care unit, were rated with low certainty, attributed to substantial heterogeneity and notable bias-related concerns.

### Studienergebnisse:

- Remimazolam significantly reduced the risk of
  - hypotension (RR: 0.44, 95% CI [0.39, 0.51],  $p = 0.0000$ ),
  - bradycardia (RR: 0.36, 95% CI [0.25, 0.53],  $p = 0.0000$ ),
  - respiratory depression (RR: 0.32, 95% CI [0.22, 0.45],  $p = 0.0000$ ),
  - injection pain (RR: 0.14, 95% CI [0.09, 0.24],  $p = 0.0000$ )compared to propofol.
- Remimazolam had slower sedation onset (MD: 15.97 s, 95% CI [8.30, 23.64],  $p = 0.0000$ ) but allowed faster emergence (MD: -0.91 min, 95% CI [-1.69, -0.13],  $p = 0.023$ ) and shorter recovery room stays (MD: -2.20 min, 95% CI [-3.23, -1.17],  $p = 0.0000$ ).
- Both drugs had similar procedure success rates.

### **Fazit der Autoren**

Remimazolam demonstrates superior safety and efficacy compared to propofol, reducing risks of hypotension, bradycardia, respiratory depression, and injection pain while enabling faster recovery. These findings support remimazolam as a viable sedative for colonoscopy, though further large-scale studies are needed to confirm these results.

### *Kommentare zum Review*

- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Luo, H. & Tang, Z., 2025 {#3141}

---

### **Barbosa EC et al., 2024 [1].**

Remimazolam versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis.

### **Fragestellung**

This systematic review and meta-analysis compares remimazolam and propofol, both combined with a short-acting opioid, for sedation of adults in gastrointestinal endoscopy.

### **Methodik**

#### Population:

- adults undergoing GI endoscopy

Intervention:

- remimazolam

Komparator:

- propofol

both combined with short-acting opioids (fentanyl, alfentanil, sufentanil, or remifentanil)

Endpunkte:

- sedation success rate, time variables (induction time, total sedation time, time to full alertness, procedure duration, and time to anaesthesia discharge), adverse events (respiratory depression, hypotension, hypotension requiring treatment, bradycardia, and nausea/vomiting), and patient and endoscopist satisfaction

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic search on November 24, 2023, in Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (Embase), and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2) tool / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 trials (4516 subjects)

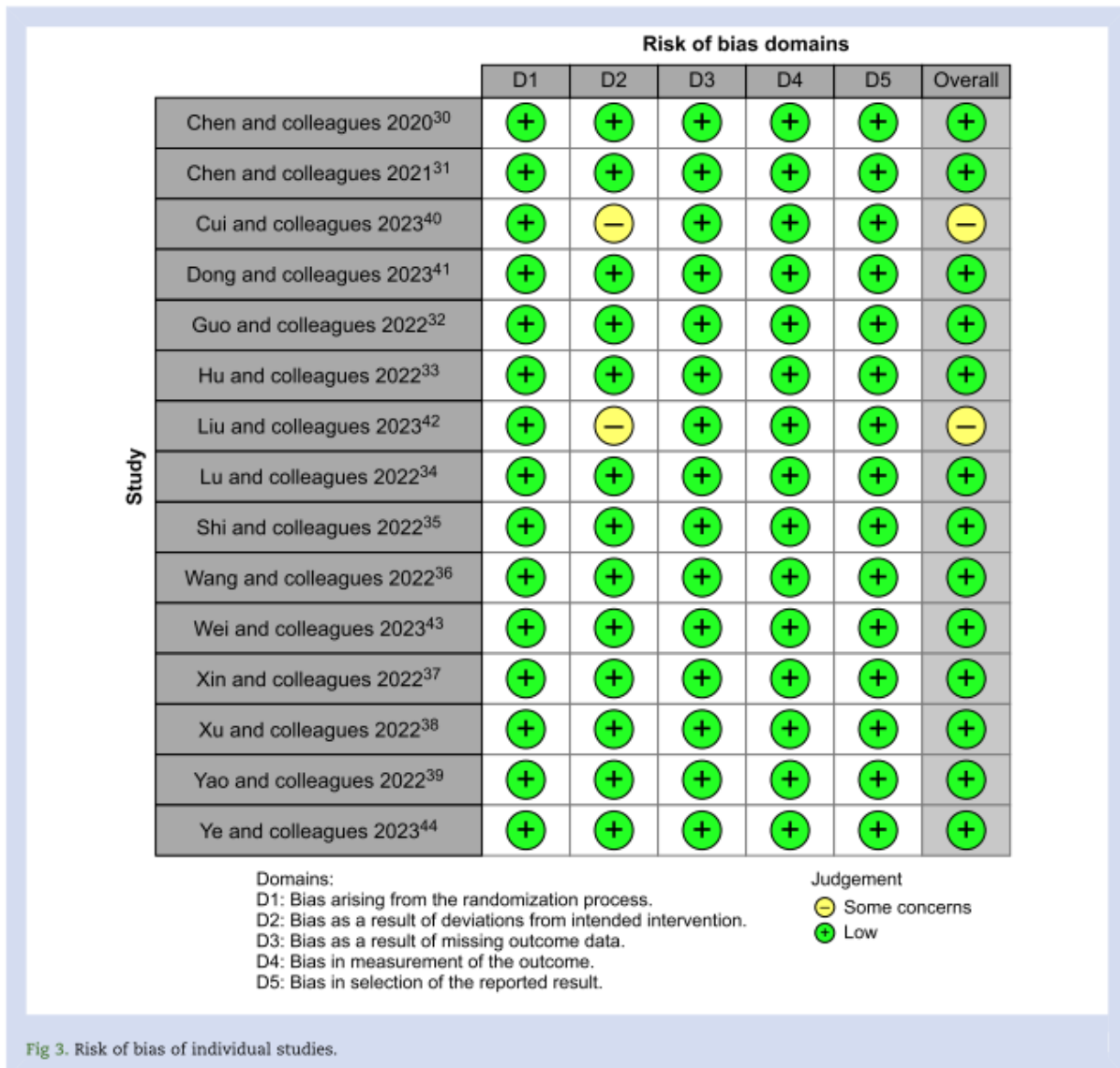
Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1** Baseline characteristics of included studies. \*Value referring to ASA physical status 1 only. CY, colonoscopy; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; GY, gastroscopy; NA, not available.

Study	Design	Sample size, n	Age (yr), mean	Male, n (%)	BMI (kg m <sup>-2</sup> ), mean	ASA 1/2, n (%)	Procedure	Opioid
Chen and colleagues <sup>30</sup>	Multicentre RCT	384	44.45	161 (41.92)	23.20	384 (100)	CY	Fentanyl
Chen and colleagues <sup>31</sup>	Multicentre RCT	378	41.23	147 (38.88)	23.07	378 (100)	GY	Fentanyl
Cui and colleagues <sup>40</sup>	Single-centre RCT	76	48.40	41 (53.95)	22.98	76 (100)	GY, CY, or both	Sufentanil
Dong and colleagues <sup>41</sup>	Single-centre RCT	505	67.50	300 (59.40)	23.82	421 (83.36)	ERCP	Alfentanil
Guo and colleagues <sup>32</sup>	Single-centre RCT	77	69.75	47 (61.03)	23.00	77 (100)	GY, CY, or both	Alfentanil
Hu and colleagues <sup>33</sup>	Multicentre RCT	346	70.01	141 (40.75)	22.74	330 (95.37)	GY	Sufentanil
Liu and colleagues <sup>42</sup>	Two-centre RCT	216	67.55	102 (47.22)	23.85	216 (100)	GY, CY, or both	Sufentanil
Lu and colleagues <sup>34</sup>	Multicentre RCT	400	70.35	161 (40.25)	22.20	396 (99.00)	GY and CY	Fentanyl
Shi and colleagues <sup>35</sup>	Single-centre RCT	161	43.74	78 (48.44)	22.54	NA	GY	Alfentanil
Wang and colleagues <sup>36</sup>	Multicentre RCT	476	44.82	210 (44.11)	22.83	417 (87.60)*	CY	Fentanyl
Wei and colleagues <sup>43</sup>	Multicentre RCT	208	44.93	98 (47.12)	23.13	208 (100)	GY	Fentanyl
Xin and colleagues <sup>37</sup>	Single-centre RCT	114	53.92	79 (69.29)	22.33	114 (100)	CY	Alfentanil
Xu and colleagues <sup>38</sup>	Single-centre RCT	914	52.62	420 (45.95)	23.90	914 (100)	GY	Alfentanil
Yao and colleagues <sup>39</sup>	Single-centre RCT	132	48.50	63 (47.72)	22.20	132 (100)	CY	Sufentanil
Ye and colleagues <sup>44</sup>	Single-centre RCT	129	68.00	75 (58.14)	22.35	129 (100)	GY	Remifentanil

Qualität der Studien:

- Only two RCTs 40,42 had some concerns regarding deviations from the intended intervention. All the other RCTs showed a low risk of bias in all domains.



### Studienergebnisse:

- Remimazolam was associated with a significantly lower sedation success rate (risk ratio [RR] 0.991; 95% confidence interval [CI] 0.98-0.998; high-quality evidence) and a slightly longer induction time (mean difference [MD] 9 s; 95% CI 4-13; moderate-quality evidence), whereas there was no significant difference between the sedatives in other time-related outcomes.
- Remimazolam was associated with significantly lower rates of respiratory depression (RR 0.41; 95% CI 0.30-0.56; high-quality evidence), hypotension (RR 0.43; 95% CI 0.35-0.51; moderate-quality evidence), hypotension requiring treatment (RR 0.25; 95% CI 0.12-0.52; high-quality evidence), and bradycardia (RR 0.42; 95% CI 0.30-0.58; high-quality evidence).
- There was no difference in patient and endoscopist satisfaction.

### Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review and meta-analysis demonstrated similar clinical efficacy and better safety profile of remimazolam compared with propofol for sedation of adults in GI endoscopy, with similar results in both younger and older populations.

Furthermore, patient and endoscopist satisfaction levels were similar between both groups.

#### *Kommentare zum Review*

- all included studies were conducted in China

---

### **Zhou Y et al., 2024 [11].**

Efficacy and safety of remimazolam in bronchoscopic sedation: A meta-analysis

#### **Fragestellung**

To assess the safety and efficacy of remimazolam for sedation in patients undergoing bendable bronchoscopy by performing a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients underwent bendable bronchoscopy

##### Intervention:

- Remimazolam

##### Komparator:

- conventional sedatives (CS; propofol, midazolam, and dexmedetomidine)

##### Endpunkte:

- sedative efficiency
- incidence of adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases from the origin to August 2023

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- all five studies (Gao et al., Zhang et al., Zhou et al., Pastis and Chen) were RCTs, four (Gao, Zhang, Zhou and Chen) were from China, and one (Pastis) was from the United States.

##### Charakteristika der Population/Studien:

- published between 2018 and 2023, 1080 patients aged from 18 to 75 years, and 52.50% male underwent bendable bronchoscopy; 657 patients were sedated with remimazolam and 423 patients were sedated with CS, of which 281 were sedated with propofol[13-15], 69 with midazolam[16], and 73 with dexmedetomidine[17]

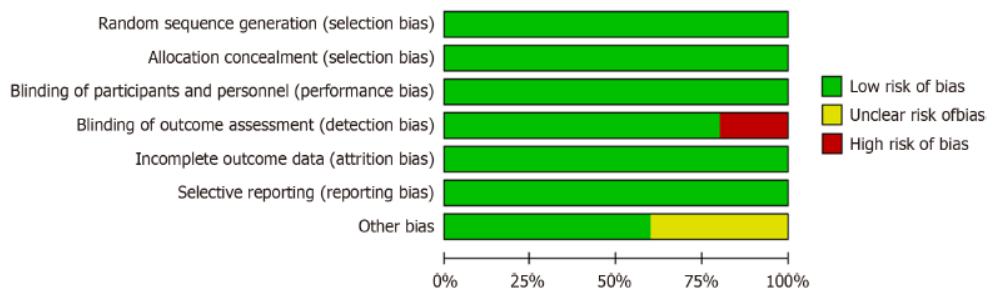


**Table 1 The basic characteristics of included studies**

Ref.	Country	Study design	ASA status	Number of patients	Age	Gender (M/F)	Remimazolam	Control
Gao <i>et al</i> [13], 2023	China	RCT	I-III	60	18-70	39/21	Initial dose: 6 mg/kg/h; Maintenance dose: 0.6-2 mg/kg/h	Propofol: Initial dose: 2 mg/kg; Maintenance dose: 4-6 mg/kg/h
Zhang <i>et al</i> [14], 2023	China	RCT	I-III	192	18-64	92/100	Initial dose: 0.2 mg/kg; Top-up dose: 0.05 mg/kg	Propofol: Initial dose: 1.5 mg/kg; Top-up dose: 0.5-1.0 mg/kg
Zhou <i>et al</i> [15], 2022	China	RCT	I-III	310	18-75	154/156	Initial dose: 0.2 mg/kg; Top-up dose: 0.1 mg/kg	Propofol: Initial dose: 2 mg/kg; Top-up dose: 0.75 mg/kg
Pastis <i>et al</i> [16], 2019	USA	RCT	I-III	372	50-74	174/198	Initial dose: 5 mg; Top-up dose: 2.5 mg	Midazolam: Initial dose: 1-1.75 mg; Top-up dose: 0.5-1 mg
Chen <i>et al</i> [17], 2022	China	RCT	I-III	146	45-65	108/38	Initial dose: 12 mg/kg/h; Maintenance dose: 1-2 mg/kg/h	Dexmedetomidine: Initial dose: 0.5 µg/kg; Maintenance dose: 0.2-0.7 µg/kg/h

### Qualität der Studien:

- Five studies showed a low risk of bias for randomized sequence generation (100%), blinding of participants (100%), blinding of outcomes (80%), selective reporting (100%), and others (60%). Three of these exhibited high quality according to the assessment results [...].



**Figure 2 The risk of bias graph of included studies.** The five studies showed a low bias risk for they assessed randomized sequence generation (100%), blinding of participants (100%), blinding of outcome (80%), selective reporting (100%), and others (60%).



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2022	+	+	+	+	+	+	?
Gao 2023	+	+	+	-	+	+	?
Pastis 2018	+	+	+	+	+	+	+
Zhang 2023	+	+	+	+	+	+	+
Zhou 2022	+	+	+	+	+	+	+

Figure 3 The risk of bias summary of included studies. Three of the five studies exhibit high quality according to the assessment result.

### Studienergebnisse:

- [...] subgroup analysis showed that the success rate of remimazolam sedation was similar to that of propofol (RR: 1,  $P = 1.000$ ), remimazolam sedation was more successful than midazolam sedation (RR: 2.45,  $P \leq 0.001$ ) [...]

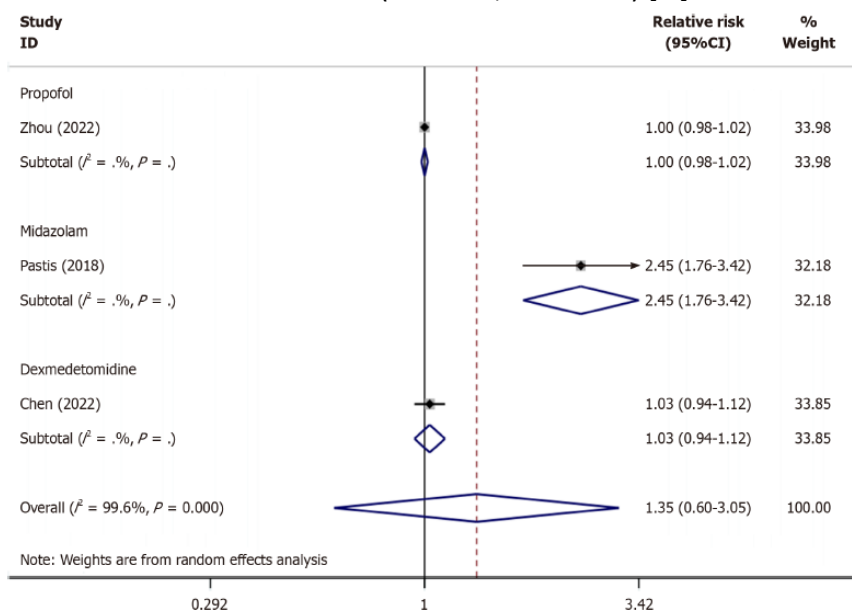


Figure 5 Subgroup analysis of the sedation success of remimazolam compared with propofol, midazolam, and dexmedetomidine. The results showed that there was no significant difference in sedation success between remimazolam and propofol, remimazolam sedation success was higher than midazolam, and there was no significant difference in sedation success between remimazolam and dexmedetomidine.

- [...] subgroup analyses revealed obvious differences between the two groups in the incidence of hypotension, respiratory depression, hypoxemia, and injection pain (hypotension: RR = 0.42,  $I^2 = 0.0\%$ ,  $P < 0.001$ ; respiratory depression: RR = 0.48,  $I^2 = 78.4\%$ ,  $P = 0.002$ ; hypoxemia: RR = 0.4,  $I^2 = 0.0\%$ ,  $P < 0.001$ ; and injection pain: RR = 0.04,  $I^2 = 0.0\%$ ,  $P < 0.001$ ). There was no obvious heterogeneity in the incidence of hypertension, bradycardia, or tachycardia among groups.
- The pooled results suggested that there was no significant difference in the incidence of hypotension, hypertension, respiratory depression, hypoxemia, bradycardia, tachycardia, or injection pain between remimazolam and midazolam. Similarly, there was no heterogeneity in the incidence of hypotension, respiratory depression, hypoxemia, tachycardia, or injection pain between the two groups.

**Table 5 Pooled results of subgroup analyses of adverse event rates for remimazolam vs propofol, midazolam, and dexmedetomidine**

Control	Complications	Relative risk	95%CI	$I^2$ value (%)	$P$ value for effect
Propofol	Hypotension	0.45	(0.32, 0.64)	0.0	0.000
	Hypertension	2.00	(0.82, 4.85)	37.6	0.125
	Respiratory depression	0.48	(0.30, 0.76)	78.4	0.002
	Hypoxemia	0.36	(0.15, 0.87)	-	0.023
	Bradycardia	0.33	(0.08, 1.33)	0.0	0.119
	Tachycardia	0.67	(0.27, 1.64)	-	0.378
	Injection pain	0.04	(0.01, 0.28)	-	0.001
Midazolam	Hypotension	0.85	(0.65, 1.12)	-	0.247
	Hypertension	1.03	(0.83, 1.28)	-	0.766
	Respiratory depression	0.53	(0.14, 2.00)	-	0.350
	Hypoxemia	1.16	(0.68, 1.97)	-	0.595
	Bradycardia	0.99	(0.29, 3.37)	-	0.983
	Tachycardia	2.07	(0.11, 38.05)	-	0.624
	Injection pain	1.15	(0.06, 23.72)	-	0.927
Dexmedetomidine	Hypotension	0.61	(0.40, 0.95)	-	0.797
	Hypertension	0.67	(0.11, 3.87)	-	0.652
	Respiratory depression	1.00	(0.14, 6.91)	-	1.000
	Hypoxemia	0.80	(0.33, 1.91)	-	0.616
	Bradycardia	1.50	(0.26, 8.71)	-	0.652

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Remimazolam is safe and effective during bronchoscopy. The sedation success rate was similar to that of the traditional sedatives (propofol, midazolam, and dexmedetomidine). However, it exhibits a weaker inhibitory effect on respiration. Some scholars have reported the sedation efficacy and incidence of adverse events of remimazolam during bronchoscopy, and RCTs with more samples are needed to validate our findings.

### Kommentare zum Review

- Es wurden nur die Ergebnisse zu zugelassenen Wirkstoffen (Propofol, Midazolam) extrahiert.
- Drei der relevanten Studien wurden in China durchgeführt (Gao et al., Zhang et al. und Zhou et al.), eine in den USA (Pastis et al.).

### 3.3 Leitlinien

**Lewis K et al., 2025 [8].**

A Focused Update to the Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Anxiety, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU.

#### Zielsetzung/Fragestellung

to update and expand the Society of Critical Care Medicine’s 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- a literature review of five electronic databases from inception to April 2024.

##### LoE/GoR

- GRADE

Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation Classification of Strengths of Recommendations and Their Implications

Implications for	Strong Recommendation “We Recommend...”	Conditional Recommendation “We Suggest...”
	Desirable effects of intervention clearly outweigh undesirable effects, or clearly do not	Trade-offs are less certain, either because of low-quality evidence or because evidence suggests desirable and undesirable effects are closely balanced
<b>Patients</b>	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not
<b>Clinicians</b>	Most individuals should receive the recommended course of action. Adherence to this recommendation according to the guidelines could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences	Different choices are likely to be appropriate for different patients, and therapy should be tailored to the individual patient’s circumstances. Those circumstances may include the patient or family’s values and preferences
<b>Policymakers</b>	The recommendation can be adapted as policy in most situations, including for use as performance indicators	Policymaking will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary between regions. Performance indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place

- Cochrane RoB

#### Empfehlungen

##### DEXMEDETOMIDINE FOR SEDATION

- We suggest using dexmedetomidine over propofol for sedation in mechanically ventilated adult patients admitted to the ICU where light sedation and/or a reduction in delirium are of highest priorities (conditional recommendation; for intervention; moderate certainty of evidence).

##### Evidence to Recommendation

The panel judged the desirable effects of dexmedetomidine to outweigh the possible adverse event of bradycardia in most ICU patients. While dexmedetomidine may be preferable to propofol for light sedation or if the patient has delirium, clinical judgment must be used. If a patient requires deep sedation or has a high risk of bradycardia, alternative sedative agents should be considered. The cost of dexmedetomidine acquisition for many hospitals is now lower than when initially marketed, and the cost of propofol and dexmedetomidine are likely comparable in many countries. However, there is significant variability in costs and availability of dexmedetomidine. Therefore, cost and ability to obtain dexmedetomidine may well be prohibitive in some centers and hence our recommendation is conditional rather than strong.

---

## **DGVS, 2023 [4,5].**

*Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*

Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie; S3-Leitlinie; Langvers. 3.1.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Ziel der Leitlinie ist es, in der internistischen, chirurgischen, gastroenterologischen, anästhesistischen, intensivmedizinischen und endoskopischen/bildgebenden Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern. Patientenzielgruppe sind Patient\*innen im erwachsenen Alter, die einer Sedierung im Rahmen gastrointestinaler Endoskopien bedürfen.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Gültigkeit beträgt fünf Jahre (30. April 2027).

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Die alte Leitlinie (2015) diente als Basis der Leitlinienaktualisierung. Anhand der neuen Studienlage wurden die alten Empfehlungen überarbeitet. Till Wehrmann führte bereits vorab eine Recherche in der Datenbank Pubmed durch, um einen groben Überblick zu verschaffen und zu kennzeichnen, zu welchen Themen neue Literatur zur Verfügung steht.
- Anhand dieser Recherche führten Alexander J. Eckardt und Peter Klare eine systematische Recherche, ebenfalls in der Datenbank Pubmed, und eine systematische Recherche internationaler Leitlinien durch.
- Der Suchzeitraum schließt an den Zeitraum der letzten Recherche an --> Suchzeitraum vom 01.01.2013 bis 31.10.2020.

#### LoE/GoR

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011

► **Tab. 4** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence<sup>1</sup>.

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Hams)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Hams)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3) <sup>1</sup>	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

<sup>1</sup> Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebenen Beschreibung.

► **Tab. 5** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50–75
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

## Empfehlungen

Empfehlung 1.2	modifiziert 2022
<p>Bei der Entscheidung für oder gegen ein Verfahren zur Sedierung und/oder Analgesie sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientencharakteristika (Risikoprofil, Komorbidität, Präferenzen)</li> <li>▪ Art des endoskopischen Eingriffs (Indikation, Dauer, Invasivität)</li> <li>▪ Strukturelle Voraussetzungen</li> </ul>	
<p><i>Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens</i></p>	

Empfehlung 1.4	modifiziert 2022
<p>Die Art und Tiefe der Sedierung sowie die Wahl des Medikamentes sollen sich nach der Art des Eingriffs und nach der ASA-Klassifikation sowie dem Risikoprofil des Patienten richten und setzen eine bestimmte räumliche, apparative und personelle Ausstattung voraus. Liegen die unter „Strukturqualität“ definierten Voraussetzungen nicht vor, soll unter Abwägung von Nutzen, Risiko und Patientenwunsch von einer Sedierung abgesehen werden, bzw. bei bestehender Indikation und/oder Patientenwunsch zu einer Sedierung, eine Überweisung an eine Einrichtung zu erfolgen, die diese Voraussetzungen erfüllt.</p>	
<p><i>Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens</i></p>	

### 2.1.1 Patientenakzeptanz/Zufriedenheit

Empfehlung 2.1	modifiziert 2022
<p>Eine Sedierung soll angeboten werden, da eine Sedierung den Patientenkomfort und somit die Akzeptanz des endoskopischen Eingriffs erhöhen kann. Es soll eine Sedierung angestrebt werden, die zu keinen erinnerlichen Missempfindungen führt und von kurzer Wirkdauer ist.</p>	
<p><i>Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens</i></p>	



<b>Statement 2.3</b>	<b>geprüft 2022</b>
Bei interventionellen Endoskopien ist Propofol hinsichtlich der Untersucherzufriedenheit dem Midazolam überlegen.	
Evidenzlevel 1b, starker Konsens	

## 2.2 Monotherapien

### 2.2.1 Propofol

#### 2.2.1.1 Allgemeines

Propofol ist ein Sedativum mit minimalem analgetischem Effekt. Der sedierende Effekt von Propofol beruht unter anderem auf der Bindung an GABA-Rezeptoren. Die genauen Wirkmechanismen von Propofol sind im Detail bis heute jedoch nicht vollständig geklärt. Propofol ist hochgradig lipophil und entfaltet seine Wirkung innerhalb von 30–45 Sekunden. Wie bei den meisten Hypnotika wird die Dauer der Wirkung durch die Umverteilung zwischen Wirkort, schnellen und langsamen Kompartimenten bestimmt. Die Wirkdauer ist abhängig von der Dauer der Applikation [83]. Nach kurzzeitiger kontinuierlicher Anwendung von 30–60 min beträgt die Zeit bis zum Erwachen ca. 5–10 min. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts bei kurzer Wirkdauer scheint Propofol für die gastrointestinale Endoskopie ein geeignetes Sedativum [72, 84–91]. Die Wirkung von Propofol ist individuell in Abhängigkeit von Alter [92, 93], Körpergewicht, Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation unterschiedlich. Die Tiefe einer Propofolsedierung ist abhängig von der Dosis. Auch allein mit Propofol behandelte Patienten nehmen nicht mehr Schmerz wahr, als Patienten, die mit einem Standardседierungsregime behandelt wurden [66]. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Patienten sich nicht mehr an schmerzhaftere Ereignisse unter Sedierung erinnern können. Schon mit der Gabe eines einzigen Bolus können verschiedene Sedierungstiefen (► Tab. 6, 7) durchschritten und eine kurzfristige Apnoe ausgelöst werden [94]. Im Gegensatz zu Midazolam existiert für Propofol kein Antagonist. Alle Endoskopie-Teams, die mit Propofol sedieren, müssen deshalb in der Lage sein, einen Atemstillstand kurzfristig zu beherrschen (s. Kap. 4 Prozessqualität). Die Dosierung von Propofol für eine Sedierung bei einer Endoskopie erfordert ein hohes Maß an klinischer Erfahrung und Aufmerksamkeit. Propofol wird in Italien in 2/3 aller Fälle durch Anästhesisten verabreicht, in Griechenland sogar bei mehr als 64 % der Patienten [51, 95]. Nachteile von Propofol sind Injektionsschmerz, allergische Reaktionen und Hyperlipidämien. Neben Hypoxämien durch Atemdepression können bei der Anwendung von Propofol typischerweise Hypotonien und Bradykardien auftreten [96] (siehe auch ► Tab. 9, Abschnitt 2.2.3.1). In Einzelfällen wurden Pankreatitiden beschrieben. Bei unsachgemäßem Umgang sind bakterielle Kontamination mit dem Potential für schwere septische Komplikationen beschrieben [97, 98]. Bei unsachgemäßem Gebrauch (z. B. Aufteilen von Ampullen) sind mehrfach Häufungen von Infektionen durch Propofol beschrieben worden. In einem aktuellen „Rote-Hand-Brief“ des Bundesinstituts für Arzneimittel (BfArM) vom Mai 2023 wird darauf hingewiesen, dass Propofol-haltige Arzneimittel ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bei einem einzelnen Patienten zugelassen sind und die Entnahme von Propofol aus einem Behältnis unter aseptischen Bedingungen erfolgen muss. Das sogenannte Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS) ist eine Komplikation, die schon bei kurzzeitiger Verabreichung der Substanz auftreten kann (Symptome: u. a. Rhabdomyolyse, Herzrhythmusstörungen, CK-Erhöhung; hohe Letalität) [99, 100]. Bisher wurde jedoch kein solcher Fall im Bereich der GI-Endoskopie dokumentiert. Eine Allergie gegen Hühnereiweiß, Sojaprotein oder Sulfid scheint aufgrund der Raffinierung der Propofol-Lösungen nicht relevant zu sein [101, 102]. Sie werden aber in den Fachinformationen noch immer gelistet und sollten beachtet werden. Neuere Formulierungen von Propofol sind zum Teil verfügbar [103, 104]. Die Anwendung von Propofol bei Endoskopien scheint generell nicht mit mehr Komplikationen einherzugehen als die Anwendung von anderen Sedierungsstrategien zum Beispiel auf Basis von Benzodiazepinen. Eine frühe Metaanalyse zeigte, dass eine Sedierung mit Propofol bei Koloskopien die Anzahl der Komplikationen reduzierte [105]. Die verwendete Propofoldosis kann durch eine Kombination mit anderen Sedativa/Analgetika gesenkt werden [106, 107]. Eine Metaanalyse, die insgesamt 20 Studien zu Propofol auswertete, kam zu dem Ergebnis, dass Propofol anderen Sedativa in Bezug auf Aufwachzeiten und Verlegungszeiten überlegen war, bei größerer Zufriedenheit der Patienten. Für die Rate an Komplikationen sowie die Durchführbarkeit der Untersuchungen wurden jedoch keine Unterschiede gefunden [66]. In einer weiteren Metaanalyse zur Sedierung von Patienten unter Endoskopien, die 36 Studien mit 3918 Patienten einschloss, wies Propofol eine kürzere Erholungszeit der Patienten im Vergleich zu Midazolam auf, bei größerer Patientenzufriedenheit [65]. Eine Metaanalyse von 22 Studien mit insgesamt 1798 Patienten fand, dass Patienten, die Propofol zur Sedierung erhielten, sich schneller erholten und schneller entlassen werden konnten, bei besserer Sedierung und besserer Patientenkooperation, ohne dass sich Unterschiede in Bezug auf die Nebenwirkungen ergaben [108].

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine aktuell durchgeführte Metaanalyse bei Koloskopien [109]. In einer großen multizentrischen Studie (ProSed 2) an 368 206 Endoskopien fand sich eine geringe Anzahl von Komplikationen (schwere Komplikationen: 0,01 %, Todesfälle: 0,005 % leichte Komplikationen 0,03 %). Die Kombination von Propofol mit anderen Sedativa erlaubt eine signifikante Reduktion der verwendeten Dosis, allerdings ohne eine Reduktion von kardiopulmonalen Komplikationen [110]. Auch eine neuere Metaanalyse von 22 Studien mit 2250 Patienten fand außer einer Dosisreduktion keine Vorteile für eine Kombination von Propofol mit anderen Sedativa [111]

<b>Empfehlung 2.4</b>	<b>geprüft 2022</b>
Propofol sollte in Form der intermittierenden Bolusapplikation verabreicht werden.	
Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B, Konsens	

## 2.2.2 Benzodiazepine

Benzodiazepine induzieren eine Anxiolyse, Amnesie und Sedierung und wirken außerdem antikonvulsiv und zentral muskelrelaxierend. Auch Atemdepression und Hypotonie werden unter Benzodiazepinen beobachtet. Die Wirkung erklärt sich über eine Bindung dieser Substanzen an GABA-Rezeptoren. Unterschiedliche Benzodiazepine besitzen unterschiedlich stark ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften (z. B.: sedierender Effekt oder anxiolytischer Effekt) [163].

### *2.2.2.1 Diazepam*

Diazepam war zu Beginn der Endoskopie das einzig verfügbare Sedativum, ist aber inzwischen bei endoskopischen Untersuchungen in westlichen Ländern nur noch selten in Gebrauch. Dies beruht auf der vergleichsweise langen Halbwertszeit im Gegensatz zu nachfolgenden kurz wirksamen Benzodiazepinen wie Midazolam [164–166]. Diazepam weist im Gegensatz zum Midazolam eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit auf (30–100 h Diazepam vs. 1,5–3 h Midazolam). An Nebenwirkungen kann es vorwiegend bei Diazepam zu Atemdepression [167], Husten und Dyspnoe kommen. Weiterhin kann eine Phlebitis an der Injektionsstelle auftreten, insbesondere bei Verwendung wasserlöslicher Darreichungsformen [168]. Die übliche Dosis ist die Einmalgabe von 5–10 mg (siehe auch Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen der verschiedenen Hersteller).

### *2.2.2.2 Midazolam*

Midazolam war als kurzwirkendes Benzodiazepin über lange Zeit das wohl am häufigsten verwandte Sedativum in der Endoskopie [169]. Die sedierende Potenz ist um den Faktor 1,5–3,5-mal größer als bei Diazepam [170]. Die Substanz wirkt nach 1–3 Minuten, das Wirkmaximum ist nach 3–4 Minuten erreicht, obgleich die Wirkdauer 15–80 Minuten anhält [171] und von Ko-Faktoren wie Übergewicht, fortgeschrittenem Alter und Erkrankungen der Leber und Niere abhängig ist. Dosis-abhängig besitzt es, wie andere Benzodiazepine, hypnotische, anxiolytische, amnestische und antikonvulsive Eigenschaften. Die wesentlichen Wirkungen werden über eine Aktivierung von Gamma-Aminobuttersäure-(GABA)-Rezeptoren vermittelt. Alle GABA-Rezeptor-vermittelten Effekte von Midazolam lassen sich durch den spezifischen Antagonisten Flumazenil aufheben. Bei mehrfacher oder kontinuierlicher Gabe kann es mit Midazolam zu Kumulationseffekten kommen. Midazolam wird im Wesentlichen über CYP3A4 metabolisiert [172]. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem des Diazepam, jedoch treten Phlebitiden seltener auf [173]. Wie gelegentlich auch bei anderen Benzodiazepinen kann nach Midazolam-Gabe selten eine paradoxe Reaktion, gekennzeichnet durch Aggressivität, Feindlichkeit und Unruhe, auftreten. Diese wird bei kurz dauernder oraler Anwendung mit ca. 5 % beschrieben [174]. In einer Studie von Christie et al. [175] zur Sedierung mit Midazolam bei älteren Patienten (mittleres Alter  $84 \pm 7$  J) während der ÖGD zeigten sich bei 14 % der Patienten noch am Folgetag Verwirrheitszustände. Benzodiazepine werden als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs angesehen [176]. Bei der Gastroskopie wird Midazolam gewöhnlich als Bolus von 30 bis 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG verabreicht [84, 85, 175, 177]. Bei der Koloskopie wird meist ein Anfangsbolus zwischen 30 und 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mit nachfolgenden Boli geringerer Dosis bis zur nötigen Sedierungstiefe [134, 177, 178] gegeben, wobei ab einem Alter von über 60 Jahren geringere Dosierungen empfohlen werden [133, 175, 178–180]. Die Wirkdauer von Midazolam ist abhängig von der Dauer der Applikation, da Midazolam zur Kumulation neigt (Kontext-sensitive Halbwertszeit). Die Wirkung anderer Sedativa und Hypnotika wird verstärkt [163]. Prinzipiell erscheint bei Sedierungswunsch die Verabreichung von Midazolam vor Untersuchungsbeginn günstiger als die Gabe nach Bedarf während der Untersuchung [181, 182]. Eine Metaanalyse der Cochrane Database zur präprozeduralen Gabe von Midazolam fand aber keine eindeutigen Belege für günstige Effekte [183].



### 2.2.2.3 Antagonisierung der Wirkung von Midazolam durch Flumazenil

Die Wirkung von Midazolam kann durch den Benzodiazepinspezifischen Antagonisten Flumazenil aufgehoben werden [184, 185]. In einer Studie von Mora et al. [186] konnte gezeigt werden, dass Flumazenil stärker in der Antagonisierung von Benzodiazepin induzierter Sedierung und Amnesie, als in der respiratorischen Hypoventilation ist. Die Aufhebung der Midazolam induzierten Atemdepression erfolgt 120 Sekunden nach intravenöser Flumazenilgabe [187]. Die Halbwertszeit von Flumazenil beträgt 0,7– 1,3 Stunden, mit einer durchschnittlichen Dauer des antagonisierenden Effekts von 1 Stunde. Da der Effekt von Midazolam 80 Minuten oder länger andauern kann, besteht die Gefahr der Re-Sedierung, so dass erneute Flumazenil-Gaben notwendig werden können. Patienten, die nach Flumazenilgabe mit einer Bewusstseinsaufklärung reagieren, müssen daher – über die Wirkdauer des Flumazenils hinaus – überwacht werden, um einen Rebound zu erkennen und zu therapieren. In einer Studie von Andrews et al. [188], erhielten 50 Patienten nach Gastroskopie mittels Midazolam-Sedierung, unmittelbar nach der Untersuchung und 30 Minuten später entweder Flumazenil oder Placebo. Patienten, die Flumazenil erhielten, zeigten bereits 5 Minuten später eine deutliche Verbesserung des Erinnerungsvermögens, der Psychomotorik und der Koordination ( $p < 0,001$ ). Eine erneute Re-Evaluation der gleichen Parameter nach 3,5 Stunden konnte jedoch keinen Unterschied in den beiden Gruppen zeigen. Hingegen zeigten die Ergebnisse einer Studie von Bartelsman et al. [189] an 69 Patienten, die nach Midazolamgabe zur ÖGD Flumazenil oder Placebo erhielten, keinen Hinweis für eine Re-Sedierung innerhalb von 6 Stunden. Die routinemäßige Gabe von Flumazenil nach Beendigung einer Untersuchung reduziert zwar die Aufwachzeit [190], eindeutige Vorteile für den Patient und den Untersucher konnten bisher jedoch nicht dokumentiert werden. Auch ist Vorsicht bei Patienten mit bestehender Carbamazepin-Medikation, hoch dosierter Medikation mit trizyklischen Antidepressiva oder chronischem Benzodiazepinabusus geboten, da es hier zu Krampfanfällen oder Entzugserscheinungen kommen kann. Die routinemäßige Verwendung von Flumazenil kann daher nicht empfohlen werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung von Flumazenil dennoch nötig werden sollte, ist auf einen entsprechend längeren Überwachungszeitraum zu achten. Insgesamt scheint die Anwendung von Antagonisten wie Flumazenil eher selten zu sein. In einem Untersuchungszeitraum von 5 Jahren wurden Flumazenil und/oder Naloxon nur in 0,03 % der Fälle eingesetzt. Gründe waren ein Abfall der Sauerstoffsättigung, Änderungen der Atmung, Hypotension und Bradykardie. Im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe wurden Antagonisten häufiger bei Älteren, weiblichem Geschlecht, höherer ASAKlasse und höherem Mallampati-Index eingesetzt [191].

### 2.2.2.4 Remimazolam

Zu den Neuentwicklungen für die endoskopische Sedierung gehört das Benzodiazepin Remimazolam, das sich aktuell in der Endphase der Zulassung befindet. Aufgrund des speziellen Metabolismus von Remimazolam ist die Erholungsphase deutlich kürzer als beim Midazolam (7,2min zu 15,7min) [192]. Remimazolam wirkt vergleichbar zu Midazolam an GABA-Rezeptoren, wird aber im Gegensatz zu Midazolam ähnlich wie Remifentanyl über Gewebesesterasen zu inaktiven Metaboliten abgebaut. In einer Phase IIa Dosisfindungsstudie konnte eine dosisabhängige schnelle, gut kontrollierbare und sichere Sedierung für Patienten gezeigt werden, die sich einer Gastroskopie unterzogen [193]. Eine Phase III Studie untersuchte den Einsatz von Remimazolam bei 461 Patienten mit einer ambulanten Koloskopie. Bei einer vergleichbaren Nebenwirkungshäufigkeit hatten Patienten, die Remimazolam erhielten ein günstigeres neuropsychiatrisches Erholungsprofil [194]. Ein Protokoll für eine Metaanalyse der vorhandenen Studien zu Remimazolam wurde kürzlich publiziert [195].

## 2.2.3 Propofol versus Midazolam

<b>Empfehlung 2.5</b>	<b>geprüft 2022</b>
Aufgrund der Daten zu Wirkungsprofil und Komplikationen sollte Propofol bevorzugt vor Midazolam verwendet werden.	
Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens	

Die Daten zu Wirkungsprofil und Komplikationen legen den Schluss nahe, Propofol bevorzugt vor Midazolam bei Sedierungsbedarf in der gastrointestinalen Endoskopie zu verwenden. Individuelle Abstimmungen auf die Patientensituation und den Untersuchungstyp sowie die Erfüllung der in dieser Leitlinie genannten persönlichen, personellen, apparativen und strukturellen Voraussetzungen sind jedoch erforderlich. Sowohl von Patienten als auch von Untersuchern wird eine Sedierung mit Propofol im Vergleich zu Benzodiazepinen als gleich gut oder besser [87, 88, 132, 196, 197] beurteilt. In den letzten Jahren hat daher die Bedeutung von Propofol für die Sedierung bei gastrointestinalen Endoskopien deutlich zugenommen. So wurde schon von einem Paradigmenwechsel in der Endoskopie gesprochen,

nicht zuletzt deshalb, weil Patienten zum Teil spezifisch nach einer Sedierung mit Propofol fragen [72]. Randomisierte Studien legen den bevorzugten Gebrauch von Propofol für ÖGD, Koloskopie und ERCP nahe [72, 84–91, 197–201]. Vorteile bei der Sedierung mittels Propofol im Vergleich zu Benzodiazepinen liegen in der kürzeren Zeit bis zum Wirkungseintritt [87], der – insbesondere bei interventionellen Endoskopien (wie der ERCP) – signifikant besseren Patientenkooperation [198, 202] sowie der schnelleren Erholungszeit für die Patienten [200], auch hinsichtlich der psychomotorischen Funktionen [86]. Bei Patienten, die sich einer ESD unterzogen, zeigte sich im Vergleich einer Propofolgruppe mit einer Midazolamgruppe eine deutlich höhere Zufriedenheit der Untersucher mit den Untersuchungsbedingungen [203]. Bei der Koloskopie erleichtert die Sedierung mit Propofol die Untersuchung [204], wobei eine moderate Sedierung („conscious sedation“) bei Koloskopien in der Regel ausreicht [205]. Eine differenziertere Betrachtung zeigt keinen Einfluss von Propofol auf die Patientenzufriedenheit bei oberen GI-Endoskopien [84, 85, 197, 206], dagegen zeigte sich ein Vorteil für Propofol bei Koloskopien [86, 87, 196]. In einer vergleichenden Metaanalyse von 5 Publikationen, die 552 Patienten einschlossen, wurde gezeigt, dass die Untersucherzufriedenheit bei Verwendung von Propofol höher lag als bei Midazolam. Patientenzufriedenheit und Verlegungskriterien unterschieden sich nicht, es kam aber unter Propofol häufiger zu Hypotonien als unter Midazolam [207]. Eine kürzlich publizierte doppelblinde Studie bei ambulanten Koloskopien ergab in Bezug auf Untersuchungsdauer, Einleitungsdauer sowie Erholungs- und Verlegungszeit deutliche Vorteile für Propofol verglichen mit einem Midazolam-Bolus bzw. titriertem Midazolam [208]. In einer Untersuchung an 1000 Patienten, die endosonographiert wurden, fand sich eine Komplikationsrate von 0,6 % mit Propofol im Vergleich zu 1 % bei einer historischen Kontrollgruppe, die Midazolam und Pethidin erhielt [72]. Unter den Propofolpatienten waren allerdings einer mit einer Aspirationspneumonie und drei Patienten, die endotracheal intubiert werden mussten [72]. Die Untersucherzufriedenheit war größer in der Propofolgruppe, die Eingriffszeiten deutlich kürzer. Eine häufig auftretende Komplikation mit potentiell schwerwiegenden Folgen war die Apnoe. Auch bei komplexeren Prozeduren, wie einer endoskopisch submukosalen Dissektion hat Propofol Vorteile gegenüber Midazolam [209]. So kam es in einer mit Propofol sedierten Gruppe seltener zu Körperbewegungen, als unter Midazolam [210]. Abgesehen von Hypotonien, die unter Propofol häufiger auftraten, waren die Nebenwirkungen in beiden Patientengruppen vergleichbar. Auch bei Patienten mit Lebererkrankungen, wie z. B. einer Leberzirrhose, ist Propofol gegenüber Midazolam zu bevorzugen, wie sich in einer vergleichenden Studie an 90 Patienten zeigte [211].

#### 2.2.3.1 Kardiorespiratorische Komplikationen

Vergleichende Daten zu Komplikationen wurden in einer Metaanalyse von Quadeer et al. [105] aus 12 randomisierten Studien zusammengestellt: Darin wurde das relative Risiko einer Sedierung mit Propofol gegenüber Benzodiazepinen beschrieben. Der Einsatz von Propofol war bei der Koloskopie mit signifikant weniger Nebenwirkungen assoziiert. Bei anderen endoskopischen Eingriffen (ÖGD, ERCP) war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Eine neuere Metaanalyse, die insgesamt 20 Studien analysierte, fand bei größerer Patientenzufriedenheit mit Propofol keine Unterschiede in Bezug auf die Komplikationsrate [66]. Bei Verwendung von Propofol im Rahmen der ERCP zeigt sich jedoch ein im Vergleich zur Sedierung mittels Midazolam/Pethidin teils signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer arteriellen Hypotonie [197–199, 212, 213] und auch ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % wird bei Sedierung mittels Propofol tendenziell, wenn auch nicht signifikant häufiger beobachtet (siehe ► Tab. 9). In einer Risikofaktoren-Analyse von Wehrmann und Riphaut [214] bei 9547 Patienten die über einen 6 Jahreszeitraum eine Propofol-Sedierung im Rahmen der interventionellen oberen Endoskopie (ÖGD, n = 5374, ERCP, n = 3937, EUS, n = 236) erhielten, hatten 3151 Patienten eine Propofol-Monosedierung und 6396 Patienten eine Kombinationstherapie mit Propofol/Midazolam. Insgesamt wurden 135 schwerwiegende Komplikationen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Untersuchung führten, dokumentiert (1,4 %). Eine kurzfristige Maskenbeatmung war bei 40 Patienten (0,4 %) und eine endotracheale Intubation bei 9 Patienten (0,09 %) notwendig. Acht Patienten bedurften einer weiteren Überwachung auf Intensivstation (0,3 %), 4 Patienten verstarben, in 3 Fällen im Rahmen potentiell auch Sedierungsassoziierter Nebenwirkungen (Mortalitätsrate 0,03 %). Nach multivariater Analyse der Daten waren Notfalluntersuchungen und eine höhere Propofol-Dosis als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von kardio- respiratorischen Komplikationen zu werten [214]. In einer Studie, die eine Gruppe von Patienten, die nur Propofol für eine ERCP erhielt, mit einer Gruppe verglich, die vor der Gabe von Propofol mit Midazolam prämediziert wurde, fanden sich weniger Sauerstoffsättigungsabfälle in der Kombinationsgruppe, eine deutlich niedrigere Propofol-Dosierung und nicht zuletzt eine geringe Angst der Patienten vor dem Eingriff [215]. In einer großen multizentrischen Untersuchung an 177 944 Patienten der ASA-Klassen I und II, die sich Ösophagogastroduodenoskopien oder Koloskopien unterziehen mussten, wurde bei 64,4 % der Patienten Propofol alleine und bei 22,4 % eine Kombination aus Propofol und Midazolam gegeben. Die Sedierung wurde in 56,5 % durch Endoskopie-Personal durchgeführt. Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf, leichtere Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten, die Midazolam und ein Opioid erhielten [216]. Dagegen wurden in einer Analyse von 73 029 Prozeduren 39

lebensbedrohliche Vorkommnisse wie z. B. kardiorespiratorischer Arrest oder signifikante Hypoxie registriert. Es wurden Patienten aller ASA-Klassen eingeschlossen. Die Autoren weisen darauf hin, dass es insbesondere bei Patienten, die mit Propofol sediert wurden, zu einer Zunahme von Komplikationen kam. Dies wurde vor allem auf Patienten mit Komorbiditäten sowie auf eine Tendenz zu tieferen Sedierungen zurückgeführt [217]. Eine Metaanalyse zur Häufigkeit insbesondere von kardiorespiratorischen Nebenwirkungen von Propofol fand aber im Vergleich zu traditionellen Sedativa wie Midazolam keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sedierungsstrategien [218].

#### 2.2.3.2 Amnesie

#### 2.2.3.3 Diazepam versus Midazolam

Empfehlung 2.6	modifiziert 2022
<p>Wenn im begründeten Einzelfall mit Benzodiazepinen sediert werden soll, dann soll Midazolam Diazepam wegen der kürzeren Halbwertszeit vorgezogen werden</p>	
<p>Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad A, Konsens</p>	

Die Amnesie nach Midazolam ist eindeutig untersucht [219] und in Studien signifikant nachgewiesen. Wird eine Amnesie nicht gewünscht, muss auf Midazolam verzichtet werden. Eine Alternative als Benzodiazepin ist das Diazepam [165, 166]. Die längeren Halbwertszeiten von Diazepam haben sich in Studien nicht als nachteilig gegenüber Midazolam dargestellt [166, 170, 220]. Allerdings war der Patientenkomfort in einigen Studien nach Diazepam geringer als nach Midazolam. Unter dem Gesichtspunkt Amnesie als Nebenwirkung weist Midazolam die höchste Potenz dieser NW aller untersuchten Sedierungskonzepte auf. Beispiele für einen begründeten Einsatz von Benzodiazepinen finden sich unter anderem in [107, 215].

#### 2.2.4 Sonstige Pharmaka als Monotherapeutika

##### 2.2.4.1 Einleitung

Unter sonstige Pharmaka sind weitere – nicht den gängigen Substanzklassen zuzuordnende – entweder sedierend/hypnotisch oder analgetisch wirksame Substanzen zu nennen. Hierunter fallen Opiode und Ketamin (als Monotherapeutika), Inhalationsanästhetika, nicht-steroidale Antiphlogistika sowie die Neuroleptanalgesie. Aus der Vergangenheit gibt es zu diesen Substanzen nur wenige Studien, die mit mäßigem Evidenzgrad die prinzipielle Eignung dieser Pharmaka zur Sedierung aufgezeigt haben. Die Auswertung der Literatur zeigt, dass

1. die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen erheblich höher ist als bei den gebräuchlichen Konzepten
2. einige dieser Konzepte (wie z. B. Neuroleptanalgesie) auch in der modernen Anästhesie verlassen wurden;
3. zur Anwendung von Ketamin fehlt die wissenschaftliche Evidenz; spezifische Nebenwirkungen lassen die Anwendung von Ketamin als Monosubstanz als nicht sinnvoll erscheinen. Bezüglich der Anwendung von Ketamin im Rahmen von Kombinationstherapien (z. B. in Kombination mit Midazolam oder Propofol) liegen nur wenige Studien mit geringer Fallzahl vor, die einen positiven Effekt vermuten lassen. Hier bedarf es jedoch der weiteren Evaluation in randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl.
4. bezüglich der Inhalationsanästhetika ist zu beachten, dass diese spezielle Geräte, besondere Überwachungsverfahren und Anforderungen an die Sicherheit der Arbeitsplätze erfordern. Da bei der Endoskopie von offenen Inhalationssystemen ausgegangen werden kann, ist die Einhaltung von MAC-Werten der verwendeten Substanzen nicht möglich, insbesondere da eine routinemäßige Sicherung des Atemweges (Intubation, dichte Larynxmaske) bei der Endoskopie ungebräuchlich ist.
5. für einen routinemäßigen Einsatz von NSAR im Rahmen endoskopischer Untersuchungen ist aufgrund der aktuellen Datenlage keine hinreichende Evidenz gegeben.

<b>Empfehlung 2.7</b>	<b>geprüft 2022</b>
Opioide, Ketamin, Inhalationsanästhetika oder Neuroleptika sollten nicht als Monotherapeutika zur Sedierung in der Endoskopie eingesetzt werden.	
<i>Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens</i>	

#### 2.2.4.2 Opioide als Monotherapeutikum

##### 2.2.4.2.1 Fentanyl

###### 2.2.4.2.1.1 Allgemeines

Fentanyl ist ein lipophiles, synthetisches Morphinderivat, das ca. 600-mal potenter als Pethidin und 100-mal potenter als Morphin ist. Nach intravenöser Applikation setzt die Wirkung durch Bindung an spezifische Opiatrezeptoren im Gehirn und Rückenmark bereits nach ca. 20 Sekunden ein. Das Wirkungsmaximum ist nach 6 Minuten zu erwarten, wobei die Dauer der Analgesie 20–30 Minuten beträgt. Die initiale Dosis beträgt üblicherweise 50–100 µg. Bei älteren Patienten ist eine entsprechende Dosisreduktion vorzunehmen. Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung ist die Atemdepression, mit der aufgrund der starken Potenz des Präparates bereits ab einer Dosierung von 100 µg (bei Erwachsenen) zu rechnen ist. Darüber hinaus kann es zu einer Thoraxrigidität kommen, die die Eigenatmung oder eventuelle Beatmung des Patienten erschweren kann. Die Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz sind eher gering und meist durch einen Abfall dieser Parameter durch eine zentrale Sympathikolyse gekennzeichnet. Darüber hinaus können Spasmen der glatten Muskulatur an Gallenwegen und Pankreas, sowie eine spastische Obstipation auftreten. Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Fentanyl ist vergleichbar mit anderen Opioiden. Auch wenn Fentanyl üblicherweise als Analgetikum im Rahmen der Allgemeinanästhesie (häufig in Kombination mit anderen Präparaten) oder bei chronischen Schmerzen i. A. transdermal verwendet wird, gibt es nur wenige Studien mit geringer Fallzahl, die die Anwendung im Rahmen der Endoskopie untersucht haben. In Studien, die die Durchführung einer ÖGD bzw. Sigmoidoskopie unter Fentanylgabe im Vergleich zum Verzicht auf eine Analgesie untersuchten, wurde eine verbesserte Patientenakzeptanz und -toleranz beschrieben. Kardiorespiratorische Komplikationen wurden nicht beobachtet [221, 222]. In einer Untersuchung, bei der Fentanyl mit Pethidin bei Endoskopien verglichen wurde, zeigte sich eine kürzere Untersuchungsdauer bei Anwendung von Fentanyl. Mit Fentanyl konnte eine schnellere Wiederherstellung der Patienten erreicht werden. Postprozedurale Schmerzscore wiesen aber auf eine bessere Analgesie von Pethidin hin [223]. Dagegen konnte in einem Vergleich mit Remifentanyl für die Analgesie bei 180 Patienten, die eine tiefe Sedierung erhielten, ein besserer postprozeduraler Schmerz-Score in der Fentanyl-Gruppe gezeigt werden [224].

##### 2.2.4.2.2 Remifentanyl

###### 2.2.4.2.2.1 Allgemeines

Für die routinemäßige Verwendung von Remifentanyl, einem hochpotenten synthetisch hergestellten Opioid mit extrem kurzer Halbwertszeit (2–3min), sind die Daten zur Mono-Applikation spärlich. Remifentanyl wird überwiegend in Kombination mit Midazolam oder Propofol eingesetzt, um die jeweils applizierte Menge zu reduzieren. Remifentanyl wird nach intravenöser Injektion unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion durch unspezifische Esterasen in Blut und Gewebe innerhalb weniger Minuten hydrolytisch gespalten. Dabei kommt es auch nach längerer kontinuierlicher Anwendung nicht zu einer Kumulation [225]. Wie bei anderen Opioiden kann die Anwendung von Remifentanyl zu einer Atemdepression führen. Auch eine Muskelrigidität insbesondere der Atemmuskulatur wird beobachtet. Diese Nebenwirkungen treten vor allem bei Bolusgabe auf, so dass die Substanz bei spontan atmenden Patienten nur als kontinuierliche Infusion appliziert werden soll. Der Einsatz wird auf eine Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz- Kreislauffunktionen ausgestattet ist, beschränkt (laut Fachinformation). In einer randomisierten Studie von Akcaboy et al. [226] erhielten 100 Patienten im Rahmen der Koloskopie eine kontinuierliche Infusion von Remifentanyl (Bolus: 0,5 µg/kg, dann 0,05 µg/kg/min kontinuierlich) oder Propofol (Bolus: 0,5mg/kg gefolgt von 50 µg/ kg/min). Bei Verwendung von Remifentanyl war die Untersuchungsdauer länger und die Sauerstoffsättigung nach Bolusgabe niedriger als nach Propofol. Wenngleich die Aufwachzeit nach Remifentanylgabe kürzer war, zeigte sich kein Vorteil in der Entlassungszeit. Übelkeit und Erbrechen wurden in der Remifentanylgruppe darüber hinaus wesentlich häufiger beobachtet. Fanti et al. führten einen randomisierten, doppelblinden Vergleich zwischen Remifentanyl und Pethidin bei Koloskopien durch. Nach einem initialen Bolus wurde Remifentanyl patientenkontrolliert appliziert. Patienten der Pethidin-Gruppe erhielten einen Bolus sowie eine Kochsalz-gefüllte Pumpe zur Patientensteuerung. Die Zufriedenheit von Patienten und Untersuchern

war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, auch hinsichtlich Dauer des Eingriffs und Verlegbarkeit gab es keine Differenzen [137]. In einer weiteren Studie wurde Remifentanyl mit einer Kombination von Midazolam und Pethidin bei Koloskopien verglichen. Es zeigte sich eine schnellere Erholung der Remifentanylpatienten bei besserer hämodynamischer Stabilität, weniger respiratorischen Komplikationen im Vergleich mit der Kontrollgruppe [227]. Im Vergleich von Remifentanyl allein und Pethidin mit Midazolam bei Koloskopien wurde eine ähnliche Nebenwirkungshäufigkeit bei kürzerer Erholungszeit und besserer intraprozeduraler Kommunikation mit den Patienten gefunden [228]. Eine weitere Studie fand ebenfalls eine adäquate Analgesie, schnellere Erholung und größere Untersucherzufriedenheit mit Remifentanyl allein, verglichen mit Remifentanyl und Midazolam sowie Pethidin und Midazolam [229]. Mittels der Up-and-Down Methode wurde ein pharmakokinetisches Modell zur Dosierung von Remifentanyl mit Propofol entworfen [230]. Mit dem Ziel einen Würgereflex bei Einführen des Endoskops in den Rachen in 50 % bis 90 % der Fälle zu unterdrücken, wurden eine Targetkonzentration von 1 ng/ml (entspricht ca.  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ohne TCI) für Remifentanyl kombiniert mit einem Propofolbolus von 1mg/kg bzw. bei einer Targetkonzentration von 2 ng/ml (entspricht ca.  $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ohne TCI) für Remifentanyl kombiniert mit einem Propofolbolus von 0,75mg/kg gefunden. Dabei werden die Remifentanylzielkonzentrationen ca. 5min nach Start der Infusion erreicht [230]. Die sehr gute Steuerbarkeit sowie die schnellen Erholungszeiten unter Remifentanyl lassen diese Substanzen als vielversprechendes Analgetikum in Kombination mit einem gut steuerbaren Sedativum bei gastrointestinalen endoskopischen Prozeduren erscheinen.

#### 2.2.4.2.3 Sufentanyl

Sufentanyl besitzt ein für die Analgosedierung günstiges Wirkspektrum mit einer potenten Analgesie und einer im Vergleich zu anderen Opioiden geringeren Atemdepression [231]. Im Vergleich zu den anderen Opioiden sind eine größere hämodynamische Stabilität und kürzere kontextsensitive Halbwertszeit beschrieben worden [232]. Hinsichtlich der geringeren Kumulationsgefahr, der größeren therapeutischen Breite und des Wirkspektrums erscheint Sufentanyl dem Fentanyl bei der Analgesie für die prozedurale Sedierung überlegen. Aufgrund der stärkeren sedierenden Eigenschaften kann Sufentanyl sowohl in Kombination mit Sedativa als auch als Monotherapie eingesetzt werden. Im Vergleich zu dem partiellen Opioidagonisten Nalbuphin bewirkt Sufentanyl eine ebenso gute Analgesie bei Koloskopiepatienten, es kam aber häufiger zu Atemdepressionen [233]. Insgesamt ist die Datenlage zu Sufentanyl für die prozedurale Sedierung noch zu gering, um eine Bewertung abzugeben.

#### 2.2.4.3 Ketamin als Monotherapie

##### 2.2.4.3.1 Allgemeines

Ketamin ist ein intravenös und intramuskulär injizierbares Allgemeinanästhetikum mit starker analgetischer Wirkung, welches als Monoanästhetikum vorwiegend bei kurzdauernden diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Kindesalter und für spezielle Situationen im Erwachsenenalter zur Anwendung kommt. Ketamin hat nach i. v.-Bolusgabe einen raschen Wirkungseintritt ( $< 1 \text{ min}$ ), mit einer Wirkdauer von ca. 10–15min [234]. Es bewirkt eine sogenannte dissoziative Anästhesie, ohne kardiorespiratorische Depression [235]. Die analgetische Wirkung tritt bereits in subhypnotischen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Die sedativen und hypnotischen Eigenschaften von Ketamin sind dagegen weit weniger ausgeprägt. Der Muskeltonus ist unter Ketamin-Anästhesie erhalten oder gesteigert, so dass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Aufgrund einer sympathikotonen Wirkung führt Ketamin zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Myokardiale Ischämien können auftreten [236]. Am Herzen selbst zeigt Ketamin eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Nach Ketamingabe wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet. An der Bronchialmuskulatur übt Ketamin einen relaxierenden Effekt aus. Kontraindikationen für die Anwendung sind u. a. eine schlecht eingestellte oder nicht behandelte arterielle Hypertonie (systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100mm Hg in Ruhe) und Patienten, bei denen eine Blutdrucksteigerung eine erhebliche Gefährdung bedeutet (z. B. vorangegangener zerebrovaskulärer Insult). Relative Kontraindikationen bestehen u. a. bei instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten. Da die pharyngealen Reflexe im Allgemeinen erhalten sind, sollte ohne zusätzliche Verwendung von Muskelrelaxantien eine mechanische Reizung des Pharynx vermieden werden, wenn Ketamin als Monoanästhetikum verwendet wird. Eine unerwünschte Nebenwirkung ist das gehäufte Auftreten von Halluzinationen, Alpträumen und deliranten Zuständen, welche in 10–30 % der Fälle beobachtet wird. Durch die zusätzliche Gabe von Midazolam können diese Reaktionen vermindert werden [235, 237]. In Deutschland ist neben dem racemischen Ketamin auch das linksdrehende Isomer S(+)-Ketamin kommerziell verfügbar. S(+)-Ketamin ist ca. 2-mal wirkstärker als Ketamin und soll weniger Nebenwirkungen besitzen, die Literatur zu diesem Thema ist jedoch bislang nicht eindeutig [237, 238]. Von einer Monotherapie mit Ketamin zum routinemäßigen Gebrauch im Rahmen endoskopischer Untersuchungen sollte aufgrund der o. g. Aspekte abgesehen werden. Die meisten Studien zur Anwendung von Ketamin liegen im Rahmen



einer Kombinationstherapie vorzugsweise – mit Midazolam – für endoskopische Eingriffe bei Kindern vor [239, 240]. Hier konnte eine adäquate Sedierung ohne wesentliche kardio-respiratorische Komplikationen erzielt werden. Wenngleich die Daten zur Anwendung von Ketamin bei Erwachsenen gering sind, gibt es Hinweise, dass die zusätzliche Gabe von Ketamin, allerdings wiederum in Kombination mit Midazolam bei einem entsprechenden Patientengut (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen) einen Vorteil bieten kann. In einer doppelblinden, Placebokontrollierten Studie von Rosing et al. [241] zum Vergleich von Midazolam/Placebo vs. Midazolam/Ketamin bei 129 Patienten zur Koloskopie, zeigte sich unter Verwendung der Kombinationstherapie neben einer geringeren Notwendigkeit für eine Nachinjektion (40 vs. 27 %), eine bessere Sedierung und Analgesie, sowie eine höhere Patientenakzeptanz für eine Re-Endoskopie. In einer randomisierten Studie von Ong et al. [242], die im Rahmen der ERCF eine Ketamin-Kombinationssedierung (Ketamin plus Midazolam, Pentazocin, Propofol) mit einer alleinigen Propofolsedierung verglichen hatte, zeigte sich gerade bei jüngeren Patienten, der Vorteil des Kombinationsregimes in einer besseren Patiententoleranz. Allerdings war die Patientenzufriedenheit in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Darüber hinaus traten unter Verwendung der Kombinationstherapie vermehrt Hypoxien auf. Eine neuere Studie an Koloskopie-Patienten zeigte eine bessere hämodynamische Stabilität und weniger respiratorische Komplikationen in der Ketamin/Propofol-Gruppe verglichen mit der Propofol-Gruppe bei gleicher Patienten- und Untersucherzufriedenheit [243]. Auch weitere Untersuchungen zeigten Vorteile der Kombination von Ketamin mit anderen Sedativa/Analgetika [244–246].

#### 2.2.4.3.2 Etomidat

In den letzten Jahren hat die Verwendung von Etomidat für die Sedierung bei endoskopischen Prozeduren vermehrt Niederschlag in Studien gefunden. Das Imidazolderivat Etomidat ist wie Propofol und die Benzodiazepine ein Agonist am GABA-Rezeptor. Es besitzt eine kurze, dem Propofol vergleichbare Anschlags- und Halbwertszeit. Nach Bolusinjektion ist eine Hypotonie geringer ausgeprägt als nach Propofol [247]. Aufgrund einer Suppression der Nebennierenrinde über eine Inhibition der 11 $\beta$ -Hydroxylase mit Abfall des Serumcortisols ist Etomidat ohne ausreichende Cortisolsubstitution ungeeignet für eine längere Sedierung. Auch nach Bolusapplikation von Etomidat, z. B. zur Intubation, kann es insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten zu einer klinisch relevanten Hemmung der Cortisolsynthese kommen. Aus diesem Grund sollte die Verabreichung von Etomidat auch im Rahmen einer Sedierung für die Endoskopie kritisch abgewogen werden [248–251]. Eine Metaanalyse, in der die Sedierung mit Propofol und Etomidat verglichen wurde, fand keine Unterschiede in Bezug auf sedierende Effekte, kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Erholungszeiten [252]. Im Gegensatz zu Propofol verursachte Etomidat weniger respiratorische Komplikationen und Injektionsschmerz, die Patienten hatten aber häufiger Myoklonien. In einer Untersuchung, in der Etomidat mit Midazolam verglichen wurde, wurden bei 12,1 % der Patienten Myoklonien beobachtet [253]. Die Patientenzufriedenheit lag unter Midazolam höher. Mit einer Kombination von Etomidat und Midazolam wurde eine bessere hämodynamische Stabilität beobachtet als mit Propofol und Midazolam [253]. Aufgrund der noch relativ schlechten Datenlage und der potentiellen Nebenwirkungen wie Myoklonien und der Suppression der Nebennierenrinde, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten, kann derzeit keine Empfehlung für Etomidat in der gastrointestinalen Endoskopie ausgesprochen werden.

#### 2.2.4.3.3 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist ein spezifischer  $\alpha$ 2-Adrenozeptoragonist, der sich durch sedierende und gering analgetische Eigenschaften auszeichnet. Im Gegensatz zu anderen Sedativa/Hypnotika bewirkt Dexmedetomidin keine respiratorische Depression. Die Substanz ist seit 2011 in Deutschland zur Sedierung von erwachsenen Patienten auf der Intensivstation bis zu einem Sedierungsgrad von RASS -3 zugelassen. Seit der Publikation der Vorversion dieser Leitlinie ist die Zulassung auch für die Sedierung erwachsener, nicht-intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen erfolgt (Quelle: Fachinformation Präparat Dexdor, Stand Januar 2020). Bei einer raschen intravenösen Verabreichung zeigen  $\alpha$ 2-Agonisten wie Dexmedetomidin ein typisches hämodynamisches Profil. Zunächst kommt es zu einer Erhöhung des Blutdrucks, dem anschließend eine milde hypotone Phase folgt [254]. Aufgrund der ausgeprägten hämodynamischen Effekte sollte Dexmedetomidin daher nicht als schnelle intravenöse Infusion oder gar als Bolus appliziert werden [255]. Bei Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen oder bei Patienten, die auf einen ausreichenden Mitteldruck angewiesen sind, sollten  $\alpha$ 2-Agonisten nicht angewendet werden [256]. Bei einem Volumenmangel können ausgeprägte hypotensive Phasen auftreten, entsprechend sollte der Volumenstatus vor Verabreichung von  $\alpha$ 2-Agonisten abgeschätzt und ausgeglichen werden. Die Substanz sollte nur von erfahrenen Anwendern verabreicht werden, ein kontinuierliches Monitoring muss sichergestellt sein. Bei Patienten mit Einschränkungen der Leber- und/oder Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten ist die Dosis anzupassen. Seit der Publikation der letzten Version dieser Leitlinie hat sich die Zahl der Studien zur Anwendung von Dexmedetomidin zur Sedierung bei endoskopischen Prozeduren vervielfacht [257]. Im Jahr 2015 wurde

von Nishizawa et al. eine Metaanalyse von 9 Studien zum Vergleich von Dexmedetomidin mit Midazolam veröffentlicht [257]. Dexmedetomidin erzielte tiefere Sedierung auf der Ramsay-Skala und erscheint daher besonders geeignet für ERCP und ESD. Es fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre Parameter, von den Autoren wurde spekuliert, dass der Einsatz von Butylscopolamin unter Dexmedetomidin vermehrt auftretende Bradykardien maskiert [257]. Bezüglich der Erholungszeit gab es keine Unterschiede zwischen Dexmedetomidin und Midazolam. In einer von Zhang et al. erstellten Metaanalyse von 6 Studien wies Dexmedetomidin weniger Nebenwirkungen vor allem in Bezug auf respiratorische Depression bei besserer Sedierungsqualität auf [258]. Von der Arbeitsgruppe um Nishizawa wurde 2017 eine Metaanalyse von 6 Studien zum Vergleich von Dexmedetomidin mit Propofol publiziert [259]. Dexmedetomidin führte zu mehr Bradykardie, bei sonst vergleichbaren Häufigkeiten an Nebenwirkungen war die Patientenzufriedenheit unter Propofolsedierung signifikant besser. Es wurden keine Unterschiede bei der Erholungszeit gefunden.

<b>Empfehlung 2.8</b>	<b>neu 2022</b>
Bei endoskopischen Prozeduren kann der Einsatz von Dexmedetomidin erwogen werden.	
<i>Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens</i>	

#### 2.2.4.4 Inhalationsanästhetika als Monotherapeutikum

##### 2.2.4.4.1 Distickstoffmonoxid (Lachgas)

<b>Empfehlung 2.9</b>	<b>modifiziert 2022</b>
Zur Durchführung einer Koloskopie kann Lachgas (Distickstoffmonoxid) für Analgesie und Sedierung verwendet werden, wenn die strukturellen Voraussetzungen gegeben sind.	
<i>Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens</i>	

##### 2.2.4.4.1.1 Allgemeines

Medizinisches Lachgas (N<sub>2</sub>O; Distickstoffmonoxid) ist ein stabiles, reaktionsträges, farb- und geruchloses Gas, das stark analgetisch und schwach hypnotisch wirkt. Distickstoffmonoxid besitzt einen raschen Wirkungseintritt und eine schnelle Erholungszeit. Im Gemisch mit Sauerstoff wird es z. B. zur Anästhesie-Einleitung oder Aufrechterhaltung eingesetzt. In Deutschland ist seit 2008 eine feste Mischung aus 50 % Distickstoffmonoxid und 50 % Sauerstoff kommerziell verfügbar (Livopan; in Großbritannien seit 1965 als Entonox, in anderen Ländern auch Emono oder Meopa). Bei Raumtemperatur ist Distickstoffmonoxid gasförmig und darf nur mit Hilfe von geeigneten Inhalationsgeräten bzw. Anästhesiegeräten verabreicht werden. Es führt zu einer geringen Sedierung und einer ausgeprägten Analgesie. Obwohl nur eine geringe Wirkung auf den Kreislauf zu erwarten ist, kann es zur Senkung des Blutdrucks, zur Abnahme des Schlagvolumens und zur Steigerung des pulmonalvaskulären Widerstandes kommen. An unerwünschten Nebenwirkungen können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Das Auftreten von Euphorien, Träumen und Phantasien wird beschrieben. Der Methionin-, der Folsäurestoff- und der Vitamin- B12-Stoffwechsel werden beeinträchtigt [260]. Bei Überdosierung können Hypoxie, Kreislaufdepression, Agitation oder Somnolenz bis Bewusstlosigkeit auftreten. Bei der Anwendung von Distickstoffmonoxid sind die Vorgaben des Arbeitsschutzes zu beachten. Auch die brandfördernde Wirkung ist nicht außer Acht zu lassen (siehe auch Stellungnahme BDA und DGAI) [261]. In einer Metaanalyse von 11 Studien mit 623 Patienten, die sich einer Sigmoidoskopie oder Koloskopie unterziehen mussten, wurde die Anwendung von Distickstoffmonoxid mit einem Verzicht auf ein Analgetikum verglichen [262]. Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Schmerzhaftigkeit des Eingriffs ohne Analgetikum gefunden, aber auch keine Unterschiede bezüglich einer iv-Sedierung für eine Koloskopie. Die Verwendung von Lachgas führte aber zu einer schnelleren Verlegbarkeit der Patienten im Vergleich zur iv-Sedierung. In einer Cochrane-Metanalyse wurde die Anwendung von Distickstoffmonoxid für die Koloskopie untersucht [263]. Es wurden insgesamt 16 Studien mit 547 Patienten eingeschlossen. Es wurden vier Studien gefunden, die zeigten, dass Distickstoffmonoxid Schmerzen gleich gut reduziert wie eine konventionelle Sedierung, eine

Studie fand eine Überlegenheit für die Sedierung und eine Studie zeigte einen Vorteil für Distickstoffmonoxid. Zwei Studien fanden eine schnellere Erholung der Patienten, eine fand keinen Unterschied. Schließlich wurde in zwei Studien eine größere Sicherheit für Distickstoffmonoxid beschrieben, während nur eine Studie eine größere Sicherheit für eine Sedierung fand [263]. Insgesamt wurde das Fazit gezogen, dass Distickstoffmonoxid bei der Koloskopie so effizient war, wie eine konventionelle Sedierung, dass es sicherer ist, aber dass noch mehr Daten benötigt werden. In einer neueren Untersuchung wurde gefunden, dass Distickstoffmonoxid zu einer schnelleren Erholung bei größerer Schmerzfreiheit und Zufriedenheit der Patienten führt, in einer weiteren zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen Distickstoffmonoxid und iv-Sedierung, wenn beides nur bedarfsweise „On-Demand“ appliziert wurde [264, 265]. Wenige neue Studien weisen darauf hin, dass Distickstoffmonoxid eine vergleichbare Sedierungsqualität aufweist, wie eine iv- Sedierung [266–268]. Die Datenlage erscheint immer noch zu schwach, als dass der Stellenwert von Distickstoffmonoxid für die Durchführung einer Endoskopie eindeutig einzuschätzen ist. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass bei Anwendung von Distickstoffmonoxid die Arbeitsschutzbestimmungen einzuhalten sind.

## 2.3 Kombinationstherapien

### 2.3.1 Allgemeines

Kombinationstherapien beinhalten in der Regel die Kombination eines Sedativums mit einem Analgetikum oder die Kombination verschiedener Sedativa. Ein generelles Prinzip bei der Kombination eines Opioids mit einem Sedativum ist die gegenseitige Wirkverstärkung, sodass die Gefahr von entsprechenden Nebenwirkungen größer ist [269–271]. Die Dosisersparung durch Kombination verschiedener Substanzen kann zu einer schnelleren Aufwachzeit beitragen [87, 196, 272, 273]. Auch wenn es unter einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie häufiger zu einem Abfall von Blutdruck und Sauerstoffsättigung kommen kann [274–276], werden akzidentelle Übersedierungen reduziert [112, 116] (siehe auch Abschnitt 2.3.3). In den letzten Jahren wurden auch Kombinationen von Sedativa mit iv-appliziertem Lidocain beschrieben [277–280]. Aufgrund von synergistischen Effekten von Propofol, Midazolam und Opioiden kann die Dosis von Propofol in Kombination mit diesen Substanzen deutlich reduziert werden und damit das Risiko von Propofol-induzierten Nebenwirkungen [281, 282]. Darüber hinaus scheint die Kombination eine verbesserte Sicherheit in der Erreichung einer moderaten Sedierung statt einer tiefen Sedierung zu ermöglichen [201, 281, 283, 284]. Die Kombination von Midazolam mit Propofol führte bei älteren Patienten mit Komorbiditäten zu einer kürzeren Zeit bis zum Erwachen und einer besseren Patientenzufriedenheit im Vergleich zu Midazolam allein [285]. Diese Resultate werden durch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 bestätigt, die einen höheren Sedierungsgrad mit Propofol allein im Vergleich zur Standardsedierung fand, dagegen gab es bei einer Kombination von Propofol mit anderen Substanzen keinen Unterschied zur Standardsedierung [66]. Durch Anästhesisten wird dagegen die Gefahr der Überdosierung bei Kombinationstherapien betont [286]. Sowohl Midazolam als auch Propofol sind Sedativa/Hypnotika mit einem primären Ansatzpunkt am GABA-Rezeptor. Daher ist von einer additiven Wirkung der beiden Substanzen auszugehen. Die Dosierungen von Propofol und Midazolam können bei einer Kombination reduziert werden, dennoch sollte der Effekt auf die GABA-Rezeptoren vergleichbar sein. Da die Wirkungen von Propofol und Midazolam zumindest in Bezug auf kardiorespiratorische Effekte ähnlich sind, kann es auch zu entsprechenden hämodynamischen Veränderungen kommen. Midazolam hat eine längere Wirkdauer verglichen mit Propofol, daher ist bei der Kombination der beiden Substanzen gegenüber der alleinigen Anwendung von Propofol mit einer Verlängerung der Erholung der Patienten zu rechnen. Zunehmend werden Propofol, Midazolam und/oder Ketamin auch mit Dexmedetomidin kombiniert [246, 287–293]. Der unterschiedliche Wirkmechanismus, die geringere respiratorische Depression und Wirkungsverstärkung durch Dexmedetomidin können dabei genutzt werden.

### 2.3.2 Spezifische Kombinationen

#### 2.3.2.1 Kombination Benzodiazepin plus Opioid

In einer Studie von Milligan et al. [272] zeigte die Kombination von Alfentanil/Midazolam im Vergleich zur alleinigen Gabe vom Midazolam bei oberer Intestinoskopie, neben einer Verbesserung der Untersuchungsbedingungen für den Endoskopiker, eine höhere Patientenakzeptanz und eine schnellere Aufwachzeit. In einer weiteren randomisierten, doppelt geblindeten Studie von Radaelli et al. [294] zum Vergleich von Midazolam versus Midazolam/ Pethidin im Rahmen der Koloskopie bei 253 Patienten, wurden von den Patienten unter Kombinationstherapie signifikant weniger Schmerzen und eine höhere Bereitschaft für eine Wiederholungsuntersuchung angegeben. Die Aufwachzeit und ein Abfall der Sauerstoffsättigung waren in beiden Untersuchungsgruppen nicht unterschiedlich. In einer Studie, die die Anwendung von Midazolam allein mit der Kombination aus Midazolam und Pethidin bei 74 Patienten verglich, wurde kein Unterschied in der Qualität der Analgesie, der Zeit bis zum Erwachen und in der



Prozedurzeit gefunden [295]. Die Kombination aus Midazolam und Fentanyl führte dagegen bei gleichwertiger Analgesie zu einer deutlich schnelleren Aufwachzeit als Midazolam plus Pethidin [296].

#### 2.3.2.2 Kombination Propofol plus Opioid

In einer randomisierten, kontrollierten Studie von VanNatta et al. [106] erhielten 200 Patienten zur Koloskopie entweder nur Propofol zur tiefen Sedierung, oder eine Kombinationstherapie mit Propofol/Fentanyl, Propofol/Midazolam oder Propofol/Midazolam/ Fentanyl, um eine moderate Sedierung zu erzielen. Verglichen wurden Aufwachzeit, Patientenzufriedenheit und Vitalparameter. Patienten unter alleiniger Propofolsedierung benötigten signifikant höhere Dosierungen und zeigten signifikant tiefere Sedierungsstadien im Vergleich mit den anderen Kombinationstherapien ( $p < 0,001$ ). Die Entlassungszeit nach Kombinationstherapie war schneller als unter alleiniger Propofolgabe (Median 13,0– 14,7 versus 18,1 min,  $p < 0,01$ ). Hinsichtlich der Vitalparameter zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen, auch die Patientenzufriedenheit war nicht signifikant unterschiedlich. Die Kombination aus Propofol und Opioid zeigte in einer großen Untersuchung an 222 Patienten, die sich komplexen endoskopischen Prozeduren unterzogen, keinen Unterschied in der Sicherheit zwischen Propofol und Standardsedierung [297]. Darüber hinaus zeigte sich in der Untersuchung von Lee, dass die Verwendung von Propofol mit einer deutlich erhöhten Patientenzufriedenheit einherging.

#### 2.3.2.3 Kombination Sedativum plus Propofol

Bei 64 Patienten, die im Rahmen zweier aufeinander folgender, längerdauernder ( $> 30$  Minuten) endoskopischen Untersuchungen zunächst mit Propofol und nachfolgend mit der Kombination Midazolam/Propofol sediert wurden, lag der Vorteil der Kombinationssedierung in einem deutlichen Einspareffekt von Propofol ( $- 59\%$ ). Die postinterventionelle Aufwachzeit war unter der Kombination allerdings doppelt so lang (4 vs. 8 Minuten) [298]. Auch bei 239 konsekutiven Patienten zur therapeutischen Endoskopie (ÖGD und EUS) führte die Kombination von Propofol mit Midazolam zu einer Dosisersparung von Propofol im Vergleich zur alleinigen Propofolgabe ( $0,20 \pm 0,09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $0,25 \pm 0,13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ), bei ansonsten gleicher Effektivität [273]. Das Kombinationsregime war allerdings ebenfalls mit einer verlängerten postinterventionellen Erholungszeit verbunden ( $25 \pm 8 \text{ min}$  vs.  $19 \pm 7$ ,  $p < 0,05$ ). In einer weiteren Untersuchung fand sich ein ähnlicher Einspareffekt bei Kombination von Propofol und Midazolam bei kürzeren postinterventionellen Erholungszeiten im Vergleich zu alleiniger Propofolgabe (13,0–14,7 versus 18,1min,  $p < 0,01$ ) [106].

#### Empfehlung 2.10

geprüft 2022

Eine Kombination von Propofol und Midazolam sollte nicht erfolgen.

Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B, Konsens

#### 2.3.2.4 Kombination Sedativum plus Spasmolytikum

In einer prospektiven, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie von Mui et al. [299] wurde die Verwendung des Spasmolytikums Hyoscin N-Butylpromide (Buscopan) zur Prämedikation bei Patientenkontrollierter Sedierung mittels Propofol/ Alfentanil im Rahmen der Koloskopie untersucht. Neben einer verlängerten Caecum-Intubations-Zeit und signifikant geringeren Untersucherzufriedenheit, auch ein signifikant erhöhter Bedarf an Sedativum/Analgetikum, sowie eine signifikante hämodynamische Instabilität. Die Kombination von Spasmolytika und Sedativa erhöht die Rate von kardiovaskulären Nebenwirkungen und reduziert sowohl die Patientenzufriedenheit als auch die Untersucherbeurteilung, daher sollte der Einsatz von Spasmolytika bei der Endoskopie in Sedierung sorgfältig erwogen werden. Da sich die Leitlinie mit der Sedierung und nicht der Spasmyolyse beschäftigt, erfolgt hier keine dezidierte Empfehlung.

#### 2.3.3 Nebenwirkungen bei Kombinationstherapie

##### 2.3.3.1 Allgemeines

Trotz Einhaltung der empfohlen Dosisreduktion im Rahmen einer Kombinationstherapie, kommt es häufiger zu einer Kompromittierung der respiratorischen Funktionen als unter Monotherapie [274–276]. Auf Basis der Studienlage kann nicht gezeigt werden, ob lebensbedrohliche Situationen unter Kombinationstherapie häufiger auftreten. In einer randomisierten doppelblinden, Placebokontrollierten Studie erhielten 71 Patienten eine Sedierung mit Diazepam oder Diazepam in Kombination mit Pethidin. Während die Patientenzufriedenheit in beiden Gruppen vergleichbar war, zogen die Untersucher die Kombinationstherapie aufgrund einer besseren Patiententoleranz vor. Allerdings kam es unter

Kombinationstherapie doppelt so häufig zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung als unter alleiniger Gabe von Diazepam ( $p = 0,008$ ) [276]. In einer weiteren Studie erhielten 35 Patienten für eine Koloskopie randomisiert entweder eine Kombinationstherapie mit Alfentanil/ Midazolam oder Midazolam allein [274]. Auch hier zeigte sich bei Kombinationstherapie ein gehäufter Abfall der Sauerstoffsättigung mit der Notwendigkeit der Sauerstoffgabe. Patiententoleranz, Patientenzufriedenheit, Aufwachzeit, und Blutdruck waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. In einer randomisierten, doppelt geblindeten Studie wurde die additive Gabe Remifentanil zur Sedierung mittels Propofol bei 50 relativ gesunden Patienten (ASA I und II) zur Koloskopie untersucht. In der Remifentanil/Propofol-Gruppe kam es signifikant häufiger zu einem Abfall von Blutdruck und Sauerstoffsättigung. Und obwohl die Gabe von Remifentanil zu einer Dosisreduktion von Propofol führte, war die Aufwachzeit unter alleiniger Propofolsedierung signifikant kürzer ( $p < 0,01$ ) und die Patientenzufriedenheit signifikant höher ( $p < 0,01$ ) [275].

<b>Empfehlung 2.13</b>	<b>geprüft 2022</b>
Zur Sedierung kann auch bei älteren Patienten Propofol verwendet werden.	
<i>Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens</i>	
<b>Empfehlung 2.14</b>	<b>modifiziert 2022</b>
Bei Anwendung von Benzodiazepinen und/oder Opioiden sollen spezifische Antagonisten im Endoskopie-Bereich umgehend verfügbar sein. <i>Adaptiert von der ASGE, 2008</i>	
<i>Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens</i>	

Referenzen aus Leitlinie:

- [65] 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
- [66] Singh H, Poluha W, Cheung M et al. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008: Cd006268
- [72] Nayar DS, Guthrie WG, Goodman A et al. Comparison of propofol deep sedation versus moderate sedation during endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2537–2544
- [82] Park CH, Shin S, Lee SK et al. Assessing the stability and safety of procedure during endoscopic submucosal dissection according to sedation methods: a randomized trial. *PLoS One* 2015; 10: e0120529
- [83] Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics, in *Anesthesia*, R.D. Miller, Editor. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000
- [84] Carlsson U, Grattidge P. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy* 1995; 27: 240–243
- [85] Patterson KW, Casey PB, Murray JP et al. Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 1991; 67: 108–111
- [86] Riphaut A, Gstettenbauer T, Frenz MB et al. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 2006; 38: 677–683
- [87] Sipe BW, Rex DK, Latinovich D et al. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 815–825
- [88] Weston BR, Chadalawada V, Chalasani N et al. Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2440–2447
- [89] Hofmann C, Kiesslich R, Brackertz A et al. [Propofol for sedation in gastroscopy– a randomized comparison with midazolam]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 589–595
- [90] Koshy G, Nair S, Norkus EP et al. Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1476–1479
- [91] Reimann FM, Samson U, Derad I et al. Synergistic sedation with low-dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy* 2000; 32: 239–244
- [92] Heuss LT, Schnieper P, Drewe J et al. Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1493–1501
- [93] Kazama T, Takeuchi K, Ikeda K et al. Optimal propofol plasma concentration during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle-aged, and elderly patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 662–669

- [94] Rex DK, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 70–80
- [95] Paspatis GA, Manolaraki MM, Tribonias G et al. Endoscopic sedation in Greece: results from a nationwide survey for the Hellenic Foundation of gastroenterology and nutrition. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 807–811
- [96] Külling D, Rothenbühler R, Inauen W. Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 679–682
- [97] Gottschling S, Larsen R, Meyer S et al. Acute pancreatitis induced by short-term propofol administration. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 1006–1008
- [98] Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-Tetri BA et al. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 614–618
- [99] Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 404–410
- [100] Fudickar A et al. Suggested beginning of propofol infusion syndrome in an adult patient without lactacidosis: a case report. *European journal of anaesthesiology* 2008; 25: 777–778
- [101] Asserhøj LL, Mosbech H, Krøigaard M et al. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth* 2016; 116: 77–82
- [102] Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123: e65–e81
- [103] Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM et al. A phase 3, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Chest* 2009; 135: 41–47
- [104] Cohen LB, Cattau E, Goetsch A et al. A randomized, double-blind, phase 3 study of fospropofol disodium for sedation during colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 345–353
- [105] Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F et al. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1049–1056
- [106] VanNatta ME, Rex DK. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2209–2217
- [107] Paspatis GA, Charoniti I, Manolaraki M et al. Synergistic sedation with oral midazolam as a premedication and intravenous propofol versus intravenous propofol alone in upper gastrointestinal endoscopies in children: a prospective, randomized study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2006; 43: 195–199
- [108] Wang D, Chen C, Chen J et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e53311
- [109] Zhang K, Xu H, Li HT. Safety and efficacy of propofol alone or in combination with other agents for sedation of patients undergoing colonoscopy: an updated meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 4506–4518
- [110] Wang D, Wang S, Chen J et al. Propofol combined with traditional sedative agents versus propofol-alone sedation for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 101–110
- [111] Yoon SW, Choi GJ, Lee OH et al. Comparison of propofol monotherapy and propofol combination therapy for sedation during gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2018; 30: 580–591
- [163] Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310–324
- [164] Donnelly MB, Scott WA, Daly DS. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparison of alfentanil-midazolam and meperidinediazepam. *Can J Anaesth* 1994; 41: 1161–1165
- [165] Ginsberg GG, Lewis JH, Gallagher JE et al. Diazepam versus midazolam for colonoscopy: a prospective evaluation of predicted versus actual dosing requirements. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 651–656
- [166] Macken E, Gevers AM, Hendrickx A et al. Midazolam versus diazepam in lipid emulsion as conscious sedation for colonoscopy with or without reversal of sedation with flumazenil. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 57–61
- [167] Lavies NG, Creasy T, Harris K et al. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: influence of sedation and operator experience. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 618–622
- [168] Carrougher JG, Kadakia S, Shaffer RT et al. Venous complications of midazolam versus diazepam. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 396–399
- [169] Ladas SD, Aabakken L, Rey JF et al. Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion* 2006; 74: 69–77
- [170] Zakko SF, Seifert HA, Gross JB. A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 684–689
- [171] Cantor DS, Baldrige ET. Premedication with meperidine and diazepam for upper gastrointestinal endoscopy precludes the need for topical anesthesia. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 339–341

- [172] Triantafyllidis JK, Merikas E, Nikolakis D et al. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 463–481
- [173] Lee MG, Hanna W, Harding H. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 82–84
- [174] Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *British Journal of Addiction* 1991; 86: 823–828
- [175] Christe C, Janssens JP, Armenian B et al. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1398–1403
- [176] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21–26
- [177] Froehlich F, Schwizer W, Thorens J et al. Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterology* 1995; 108: 697–704
- [178] Yano H, Iishi H, Tatsuta M et al. Oxygen desaturation during sedation for colonoscopy in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2138–2141
- [179] Hirsh I, Vaissler A, Chernin J et al. Fentanyl or tramadol, with midazolam, for outpatient colonoscopy: analgesia, sedation, and safety. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1946–1951
- [180] Lee S-Y, Son HJ, Lee JM et al. Identification of factors that influence conscious sedation in gastrointestinal endoscopy. *Journal of Korean medical science* 2004; 19: 536–540
- [181] Morrow JB, Zuccaro G Jr., Conwell DL et al. Sedation for colonoscopy using a single bolus is safe, effective, and efficient: a prospective, randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2242–2247
- [182] Terruzzi V, Meucci G, Radaelli F et al. Routine versus “On Demand” sedation and analgesia for colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 54: 169–174
- [183] Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: Cd009491
- [184] Kankaria A, Lewis JH, Ginsberg G et al. Flumazenil reversal of psychomotor impairment due to midazolam or diazepam for conscious sedation for upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 416–421
- [185] Saletin M, Malchow H, Mühlhofer H et al. A randomised controlled trial to evaluate the effects of flumazenil after midazolam premedication in outpatients undergoing colonoscopy. *Endoscopy* 1991; 23: 331–333
- [186] Mora CT, Torjman M, White PF. Sedative and ventilatory effects of midazolam infusion: effect of flumazenil reversal. *Can J Anaesth* 1995; 42: 677–684
- [187] Carter AS, Bell GD, Coady T et al. Speed of reversal of midazolam-induced respiratory depression by flumazenil – a study in patients undergoing upper G.I. endoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990; 92: 59–64
- [188] Andrews PJ, Wright DJ, Lamont MC. Flumazenil in the outpatient. A study following midazolam as sedation for upper gastrointestinal endoscopy. *Anaesthesia* 1990; 45: 445–448
- [189] Bartelsman JF, Sars PR, Tytgat GN. Flumazenil used for reversal of midazolam-induced sedation in endoscopy outpatients. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S9–S12
- [190] Norton AC, Dundas CR. Induction agents for day-case anaesthesia. A double-blind comparison of propofol and midazolam antagonised by flumazenil. *Anaesthesia* 1990; 45: 198–203
- [191] Hung A, Marshall J, Barnett S et al. Risk Factors and Outcomes of Reversal Agent Use in Moderate Sedation During Endoscopy and Colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: e25–e29
- [192] Schnider T, Minto C. Context sensitive decrement times of remimazolam. *Anesth Analg* 2013; 117: 285
- [193] Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI et al. A Phase IIa, randomized, doubleblind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg* 2015; 120: 771–780
- [194] Rex DK, Bhandari R, Desta T et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 427–437.e6
- [195] Wang F, Zhou Q, Shen M et al. Efficacy and safety of remimazolam in procedural sedation and analgesia: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e20765
- [196] Ulmer BJ, Hansen JJ, Overley CA et al. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 425–432
- [197] Vargo JJ, Zuccaro G Jr., Dumot JA et al. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 8–16
- [198] Jung M, Hofmann C, Kiesslich R et al. Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy* 2000; 32: 233–238
- [199] Wehrmann T, Grotkamp J, Stergiou N et al. Electroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 817–824

- [200] Wehrmann T, Kokabpik H, Jacobi V et al. Long-term results of endoscopic injection of botulinum toxin in elderly achalasic patients with tortuous megaesophagus or epiphrenic diverticulum. *Endoscopy* 1999; 31: 352–358
- [201] Cohen LB, Hightower CD, Wood DA et al. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/ fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 795–803
- [202] Mandel JE, Tanner JW, Lichtenstein GR et al. A randomized, controlled, double-blind trial of patient-controlled sedation with propofol/remifentanyl versus midazolam/fentanyl for colonoscopy. *Anesth Analg* 2008; 106: 434–439
- [203] Yamagata T, Hirasawa D, Fujita N et al. Efficacy of propofol sedation for endoscopic submucosal dissection (ESD): assessment with prospective data collection. *Intern Med* 2011; 50: 1455–1460
- [204] Hansen JJ, Ulmer BJ, Rex DK. Technical performance of colonoscopy in patients sedated with nurse-administered propofol. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 52–56
- [205] Rudner R, Jalowiecki P, Kawecki P et al. Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 657–663
- [206] Chin NM, Tai HY, Chin MK. Intravenous sedation for upper gastrointestinal endoscopy: Midazolam versus propofol. *Singapore Med J* 1992; 33: 478–480
- [207] Zhang R, Lu Q, Wu Y. The Comparison of Midazolam and Propofol in Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28: 153–158
- [208] Kim DB, Kim JS, Huh CW et al. Propofol compared with bolus and titrated midazolam for sedation in outpatient colonoscopy: a prospective randomized double-blind study. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 201–208
- [209] Ominami M, Nagami Y, Shiba M et al. Comparison of propofol with midazolam in endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2018; 53: 397–406
- [210] Kikuchi H, Hikichi T, Watanabe K et al. Efficacy and safety of sedation during endoscopic submucosal dissection of gastric cancers using a comparative trial of propofol versus midazolam. *Endosc Int Open* 2018; 6: E51–E57
- [211] Wahab EA, Hamed EF, Ahmad HS et al. Conscious sedation using propofol versus midazolam in cirrhotic patients during upper GI endoscopy: A comparative study. *JGH Open* 2019; 3: 25–31
- [212] Krugliak P, Ziff B, Rusabrov Y et al. Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, double-blind study. *Endoscopy* 2000; 32: 677–682
- [213] Riphaut A, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1957–1963
- [214] Wehrmann T, Riphaut A. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 368–374
- [215] Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E et al. Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy* 2008; 40: 308–313
- [216] Behrens A, Ell C, Studiengruppe A-P. Safety of sedation during gastroscopy and colonoscopy in low-risk patients – results of a retrospective subgroup analysis of a registry study including over 170000 endoscopies. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 733–739
- [217] Goudra B, Nuzat A, Singh PM et al. Association between Type of Sedation and the Adverse Events Associated with Gastrointestinal Endoscopy: An Analysis of 5 Years' Data from a Tertiary Center in the USA. *Clin Endosc* 2017; 50: 161–169
- [218] Wadhwa V, Issa D, Garg S et al. Similar Risk of Cardiopulmonary Adverse Events Between Propofol and Traditional Anesthesia for Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 194–206
- [219] Ishiguro T, Ishiguro C, Ishiguro G et al. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy: comparison between the states of patients in partial and complete amnesia. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 438–440
- [220] Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE et al. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 421–427
- [221] Basu S, Krishnamurthy B, Walsh TH. Value of fentanyl in flexible sigmoidoscopy. *World J Surg* 2004; 28: 930–934
- [222] Ishido S, Kinoshita Y, Kitajima N et al. Fentanyl for sedation during upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 689–692
- [223] Robertson DJ, Jacobs DP, Mackenzie TA et al. Clinical trial: a randomized, study comparing meperidine (pethidine) and fentanyl in adult gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 817–823



- [224] Fassoulaki A, Iatrelli I, Vezakis A et al. Deep sedation for endoscopic cholangiopancreatography with or without pre or intraprocedural opioids: A double-blind randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 602–608
- [225] Kapila A, Glass PS, Jacobs JR et al. Measured context-sensitive halftimes of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 968–975
- [226] Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Albayrak D et al. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 736–741
- [227] Manolaraki MM, Theodoropoulou A, Stroumpos C et al. Remifentanyl compared with midazolam and pethidine sedation during colonoscopy: a prospective, randomized study. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 34–40
- [228] Hong MJ, Sung IK, Lee SP et al. Randomized comparison of recovery time after use of remifentanyl alone versus midazolam and meperidine for colonoscopy anesthesia. *Dig Endosc* 2015; 27: 113–120
- [229] Zhang J, Huang Y, Li Z et al. Sedation and use of analgesics in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a double-blind comparison study of meperidine/midazolam, remifentanyl/midazolam, and remifentanyl alone. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54: 872–879
- [230] Borrat X, Valencia JF, Magrans R et al. Sedation-analgesia with propofol and remifentanyl: concentrations required to avoid gag reflex in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg* 2015; 121: 90–96
- [231] Prause A, Wappler F, Scholz J et al. Respiratory depression under longterm sedation with sufentanyl, midazolam and clonidine has no clinical significance. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1454–1461
- [232] Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36: 286–313
- [233] Deng C, Wang X, Zhu Q et al. Comparison of nalbuphine and sufentanyl for colonoscopy: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12: e0188901
- [234] Green SM, Li J. Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 278–281
- [235] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119–136
- [236] Ward J, Standage C. Angina pain precipitated by a continuous subcutaneous infusion of ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 6–7
- [237] Green SM, Roback MG, Kennedy RM et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 449–461
- [238] Schmenger P. Intravenöse Anästhetika. In: Tonner PH, Hein L, ed.; *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2011: 81–108
- [239] Aggarwal A, Ganguly S, Anand VK et al. Efficacy and safety of intravenous ketamine for sedation and analgesia during pediatric endoscopic procedures. *Indian Pediatr* 1998; 35: 1211–1214
- [240] Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL et al. Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 659–663
- [241] Rösing C, Trinkl W, Rösing K et al. Midazolam plus ketamine as premedication for colonoscopies. A double-blind, randomized study. *Med Klin (Munich)* 1991; 86: 190–193
- [242] Ong WC, Santosh D, Lakhtakia S et al. A randomized controlled trial on use of propofol alone versus propofol with midazolam, ketamine, and pentazocine “sedato-analgesic cocktail” for sedation during ERCP. *Endoscopy* 2007; 39: 807–812
- [243] Tian L, Luan H, Zhu P et al. A randomized controlled trial for measuring effects on cognitive functions of adding ketamine to propofol during sedation for colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21859
- [244] Turk HS, Aydogmus M, Unsal O et al. Ketamine versus alfentanil combined with propofol for sedation in colonoscopy procedures: a randomized prospective study. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 644–649
- [245] Tuncali B, Pekcan YO, Celebi A et al. Addition of low-dose ketamine to midazolam-fentanyl-propofol-based sedation for colonoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Clin Anesth* 2015; 27: 301–306
- [246] Yin S, Hong J, Sha T et al. Efficacy and Tolerability of Sufentanyl, Dexmedetomidine, or Ketamine Added to Propofol-based Sedation for Gastrointestinal Endoscopy in Elderly Patients: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Clin Ther* 2019; 41: 1864–1877.e0
- [247] Paris A, Philipp M, Tonner PH et al. Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology* 2003; 99: 889–895
- [248] Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 293–300
- [249] Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1868–1876
- [250] Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37: 901–910
- [251] Albert SG, Sitaula S. Etomidate, Adrenal Insufficiency and Mortality Associated With Severity of Illness: A Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* 2021; 36: 1124–1129

- [252] Ye L, Xiao X, Zhu L. The Comparison of Etomidate and Propofol Anesthesia in Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 1–7
- [253] Han SJ, Lee TH, Yang JK et al. Etomidate Sedation for Advanced Endoscopic Procedures. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 144–151
- [254] Dyck JB, Maze M, Haack C et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813–820
- [255] Tonner PH, Paris A.  $\alpha$ 2-Agonists in anesthesia and intensive care. *Pharm Unserer Zeit* 2011; 40: 474–479
- [256] Quintin L, Ghignone M. Risks associated with peri-operative use of alpha2-adrenoceptor agonists. In: Scholz J, Tonner PH, eds.; *Alpha2- adrenoceptor agonists in anaesthesia and intensive care*. London: Bailliere Tindall; 2000: 347–368
- [257] Nishizawa T, Suzuki H, Sagara S et al. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Dig Endosc* 2015; 27: 8–15
- [258] Zhang F, Sun HR, Zheng ZB et al. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation during endoscopy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 11: 2519–2524
- [259] Nishizawa T, Suzuki H, Hosoe N et al. Dexmedetomidine vs propofol for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 1037–1045

---

**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2021 [2,3].**

*Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)*

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020).

**Zielsetzung/Fragestellung**

Durch die Implementierung unserer gemeinsam erstellten Leitlinie sollen viele dieser Stressoren, die von den Patient:innen als negativ empfunden werden und auch den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können, deutlich reduziert werden. Diese Reduktion soll dabei nicht die absolute Symptombefreiheit bedeuten, sondern gemeinsam mit dem Patienten individuell tolerable Ziele zu definieren und zu erzielen.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt - **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu** (Gültigkeit bis März 2026).

Recherche/Suchzeitraum:

Update der S3-Leitlinie von 2015

- Elektronische Datenbanken: MEDLINE und The Cochrane Library
- Der Suchzeitraum wurde eingegrenzt auf den Zeitraum von 05/2014 bis 05/2019.
- Die Recherche bis 05/2019 ist in der letzten Version der S3-Leitlinie vorhanden. Für die Aktualisierung wurde die Recherche von 05/2014 bis 05/2019 durchgeführt. Sind nach 05/2019 neue wegweisende Publikationen erschienen, wurden diese noch nachträglich eingeschlossen.

## LoE

- Im allgemeinen Teil der Leitlinie wurde daher die Qualität der Evidenz in Orientierung an die GRADE-Systematik wie folgt zusammengefasst. Dabei handelt es sich um die Überführung des LoE aus CEBM in das GRADE-System.

Symbol	Bewertung
++++	hohe Qualität der Evidenz
+++	moderate Qualität der Evidenz
++	niedrige Qualität der Evidenz
+	sehr niedrige Qualität der Evidenz
Expertenkonsens	kein relevante Evidenz vorhanden

Zur Definition des Evidenzniveaus wird die Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) zu Grunde gelegt:

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Quelle: Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009)





## GoR

*Einstufung der Empfehlungen in Grade (GoR=Grade of Recommendation)*

Empfehlungsgrad (GoR)	Beschreibung	Symbol
A	Starke Empfehlung	↑↑
B	Empfehlung	↑
0	Offene Empfehlung	↔

*Die Feststellung der Konsensusstärke erfolgt nach der Klassifikation der AWMF:*

Klassifikation der Konsensusstärke		
<b>Starker Konsens</b>	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer	<b>Empfehlung</b>
<b>Konsens</b>	Zustimmung von > 75% - 95% der Teilnehmer	
<i>Mehrheitliche Zustimmung</i>	Zustimmung von > 50% - 75% der Teilnehmer	<i>Keine Empfehlung</i>
<i>Kein Konsens</i>	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer	

(aus dem AWMF-Regelwerk: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 17.06.14))

## Therapeutische Konzepte – Pharmakologisch

### Sedierung

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.c.1 Bei intensivmedizinischen-behandelten Patient:innen soll ein RASS von 0 / -1 angestrebt werden. [37, 48-50, 95, 176, 311, 312].	++++	A
5.c.2 Eine Sedierung soll speziellen, dokumentierten Indikationen vorbehalten sein. [37, 48-50, 95, 176, 311, 312].  Die Indikation zur Sedierung soll regelmäßig überprüft werden.  <i>Spezielle Indikationen für eine tiefe Sedierung siehe Infobox 4.</i>	++++	A

Primäre Indikationen zur Sedierung:

**Reduktion von Metabolismus/O<sub>2</sub>-Verbrauch im Gehirn:**

- SHT mit ICP
- Status epilepticus

Sekundäre Indikationen zur Sedierung:

**Generalisierte Reduktion von Metabolismus/O<sub>2</sub>-Verbrauch**

**Verletzungsgefahr durch die Patient:innen selbst**

**Verletzungsgefahr durch technische Voraussetzungen**

- ARDS Management (cave: zu tiefe Sedierung fördert Respirator-Asynchronizität)
- Akute Schockzustände
- Lagerungstherapie (Bauchlage, Rotorest etc.)
- Immobilisierung im Rahmen von Trauma und operativer Versorgung

*Infobox 4: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung*

Empfehlungen zu einer moderaten/tiefen Sedierung (Ziel-RASS  $\leq$  -2)

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.d.1 Wenn keine Kontraindikation vorliegt, soll bei Patient:innen mit Ist-RASS $\leq$ -2 ein täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch erfolgen[319, 320].	++++	A

Grundlage der tiefen Sedierung ist die medizinische Indikationsstellung, die neben dem exakten Ziel-RASS auch die Dauer bis zur Reevaluation beinhalten sollte (Infobox 4: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung). In der Regel wird die tiefe Sedierung mit einem Opioid in Kombination mit einem Hypnotikum durchgeführt. Dabei dient das Opioid der analgetischen Komponente und das Hypnotikum dem Erreichen des gewünschten Sedierungsgrades. Grundsätzlich ist in die Wahl des Hypnotikums einzubeziehen, dass eine ausreichende Sedierungstiefe (Pharmakodynamik) bei guter Steuerbarkeit (Pharmakokinetik) gewährleistet sein soll.

Für die tiefe Sedierung bieten sich Propofol, inhalative Anästhetika oder – unter Berücksichtigung der Steuerbarkeit und unter adäquatem Sedierungsmonitoring mit der Möglichkeit von Sedierungspausen – ein polypragmatischer Ansatz an. Die Gabe von kontinuierlichem Midazolam wird explizit nicht mehr empfohlen, weil ohne strenges Monitoring die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten besteht. Daher sollte für Midazolam wenn überhaupt eine bolusweise Applikation in Betracht gezogen werden und die Dosierung streng nach Sedierungsmonitoring gesteuert werden. Die Evidenz in Bezug auf den Verzicht von Midazolam zur tiefen Sedierung ist eindeutig: Eine kontinuierliche Midazolamgabe geht mit einem deutlich schlechteren Outcome einher. Insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit kommt es unter kontinuierlichem Midazolam zur tiefen Sedierung zur verlängerten Verweildauern und verlängerten Beatmungsdauern[329-334]. Darüber hinaus wird der Einsatz von Midazolam zur Sedierung auf der Intensivstation hinsichtlich Delir, PTSD, Angst, Depression und kognitiver Dysfunktion sehr kritisch bewertet[73]. Alpha-2-Agonisten (Clonidin und Dexmedetomidin) sind in der Regel wegen der pharmakodynamischen Wirkung nicht geeignet, um eine noch tiefere Sedierung als einen RASS<-3 zu erreichen. Eine Sedierung bis zu einem RASS von -3 ist prinzipiell gemäß Herstellungsangaben möglich, so dass bei entsprechender Indikation ein Einsatz bis zu diesem Sedierungsgrad erwogen werden kann.

## Propofol

Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen soll bevorzugt Propofol erwogen werden. Bei Patient:innen  $\geq 16$ J. soll zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden. Die Anwendungsdauer sollte maximal 7 Tage betragen. Eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter sollte durchgeführt werden[335]. Mit Propofol lässt sich eine Allgemeinanästhesie induzieren – es ist daher zum Erreichen jedes Sedierungsstadiums geeignet.

Propofol ist in Deutschland erst ab dem 17. Lebensjahr und für maximal 7 Tage zur Sedierung in intensivmedizinischen Bereich zugelassen[335]. Auch bei Kindern sollte wie bei Erwachsenen eine kontinuierliche Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden, allerdings liegt die empfohlene Höchstdauer der Infusion bei 24h[336].

Propofol besitzt eine sedativ-hypnotische, jedoch keine analgetische Wirkung. Propofol ist gut steuerbar und daher besonders zur kurz- und mittelfristigen Sedierung und im Rahmen der Weaningphase von der maschinellen Beatmung geeignet, weil es eine hohen Metabolisierungsrate hat und es über beliebige Applikationszeiten fast konstant eine kurze kontext-sensitive Halbwertszeit mit rascher Aufwachzeit aufweist und der Tatsache, dass es keine aktiven Metabolite bildet bzw. kaum kumuliert[337].

Die Dauer des Einhaltens des Sedierungsziels ist länger mit Propofol im Vergleich zu Midazolam. Die Beatmungsdauer konnte bei Patient:innen mit mehr als 48h Beatmung und täglicher Sedierungspause um 2,6 Tage reduziert werden bei Sedierung mit Propofol verglichen mit Patient:innen, die eine intermittierende Lorazepam-Sedierung erhielten[338]. Ebenfalls erweist sich der Einsatz von Propofol günstig bei einer angestrebten Frühextubation. Durch den Einsatz eines kombinierten Sedierungsregime mit Remifentanyl und Propofol kann die Propofoldosis um bis zu 20% gesenkt werden und eine Verkürzung der Beatmungs- und Weaningzeiten sowie der intensivstationären Behandlungsdauer erreicht werden[289]. Propofol ist nicht zur Induktion eines Tag-/Nacht- Rhythmus geeignet sondern verschlechtert die Schlafarchitektur[239].

Eine Dosisminimierung sollte auch erwogen werden, um die Gefahr der Entwicklung eines Propofol-Infusions-Syndroms (PRIS) zu reduzieren (mögliche Symptome: Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Rhabdomyolyse, schwere metabolische Azidose, akutes Nierenversagen)[289, 339].

Zur frühzeitigen Erkennung eines Propofol-Infusions-Syndroms wird eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushalts (insbesondere des Laktat- und pH-Werts) und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter empfohlen[289]. Folgende Nebenwirkungen einer Propofoltherapie wurden im Vergleich zu einer Sedierung mit Midazolam signifikant häufiger berichtet: arterieller Blutdruckabfall durch peripheren Widerstandsverlust und ein Anstieg von Triglyceriden, Lipase und Amylase, da das Medikament als Fettemulsion vorliegt (ggf. Mitbilanzierung besonders bei Langzeitanwendung und Kontrolle der entsprechenden Laborparameter)[181, 334].

### *Studien und klinische Einsatzmöglichkeiten:*

In der Literatur finden sich über die letzten 30 Jahre mehr als 25 Beobachtungsstudien, 23 randomisierte Studien und zahlreiche Fallberichte zum Einsatz volatiler Anästhetika auf der Intensivstation. Fast alle Studien ab dem Jahr 2004 sind mit Anästhesiegasreflektionssystemen (AnaConDa oder MIRUS) und normalen Intensivbeatmungsgeräten durchgeführt worden (Ausnahme Desfluran-Studie: Yassen 2016). Im Rahmen der 23 RCTs wurden insgesamt mehr als 750 Patient:innen inhalativ sediert: Isofluran 6 Studien mit 126 Patient:innen; 13 Studien mit Sevofluran und 538 Patient:innen; drei Studien mit Desfluran und 70 Patient:innen und eine Studie mit Xenon an 21 Patient:innen. Dazu kommen noch diverse Beobachtungsstudien (prospektiv und retrospektiv: über 700 Patient:innen), Reviews, Editorials, Case Reports, Studien am Lungenmodell und zwei Metaanalysen (siehe Evidenztabelle). Insbesondere die retrospektiven Beobachtungsstudien beschäftigen sich mit nicht aufklärungsfähigen, kritisch kranken Patient:innen und beschreiben deren Outcome.[360-362] Dieses Patient:innenkollektiv wird nicht von prospektiven Studien erfasst. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Zwei Metaanalysen (Jerath 2017: 15 RCTs und Kim 2017: 13 RCTs) geben einen guten Überblick der aktuellen Evidenz [363, 364]. Wenn auch beide Übersichten aus dem gleichen Jahr stammen, beschreiben sie teilweise einen unterschiedlichen Evidenzkörper. Beide Metaanalysen fanden Unterschiede zwischen einer intravenösen und einer inhalativen Sedierung für folgende Endpunkte: Aufwachzeiten, Extubationszeit, Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Delir zu Gunsten der inhalativen Sedierung.

Off-Label-Use und ärztliche Verantwortung: In der Vergangenheit wurde der Begriff „Off-Label-Use“ gerade für die Narkosegase häufig diskutiert. Für verschiedene andere Medikamente gilt diese Verantwortung ebenfalls. Inhalationsanästhetika sind zur Anwendung im Rahmen der Indikation zur Narkose während Operationen zugelassen. Eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer wird nicht angegeben. Allerdings ist die inhalative Sedierung von Intensivpatient:innen als eine andere Indikation anzusehen. Der Einsatz volatiler Anästhetika zur Sedierung stellt einen Off-Label-Use dar. Die Indikation zur Sedierung bei invasiv beatmeten Patient:innen sollte für alle eingesetzten Medikamente täglich erneut überprüft und gestellt werden. Es empfiehlt sich, klare Sedierungsziele vorzugeben, welche anhand einer

Sedierungsscores überwacht werden und deren Dauer zeitlich begrenzt ist. Im Rahmen der Off-Label Anwendung wird neben der Indikationsstellung eine besondere Überwachung der Patient:innen empfohlen. Wichtig ist das Monitoring zur Erkennung von Komplikationen wie der malignen Hyperthermie, einer Rhabdomyolyse und der Hyperkapnie.

### **Inhalative Sedierung**

Patient:innen, die über einen endobronchialen Tubus oder eine Trachealkanüle invasiv beatmet werden, können für ein Sedierungsziel von RASS  $\leq -2$  auch inhalativ sediert werden. Es ist immer ein zeitlich begrenztes Sedierungsziel (z.B. anhand eines RASS-Wertes und der geplanten Zeit) vorzugeben.

Die regelhafte Applikation von Narkosegasen in Kombination mit normalen Intensivbeatmungsgeräten wird erst seit ca. 15 Jahren durchgeführt.[340] Dabei fehlt es an einer einheitlichen internationalen Nomenklatur. Hierdurch ist auch die Suche nach klinischen Studien in der Fachliteratur entsprechend erschwert.

In der englischen Literatur werden folgende Begriffe verwendet: „Inhalative Sedation“, „Inhaled Anaesthetics/Sedation“ oder „Inhalation Sedation“. Als zu verwendenden Begriff schlagen wir daher „Inhalative Sedierung“ vor. Ferner empfehlen wir, das eingesetzte Applikationssystem sowie das Narkosegas extra zu benennen. Abgrenzend zu einer Narkose kann bei der inhalativen Sedierung auch von „Sedierungsgasen“ gesprochen werden. Dieser Begriff macht den Verwendungszweck deutlich und wird im Folgenden synonym zum Begriff „Anästhesiegas“ oder „Narkosegas“ verwendet. Die zum Zweck der Sedierung verwendeten Gase sind Isofluran, Sevofluran und Desfluran.

### *Monitoring der inhalativen Sedierung*

Jedes Medikament braucht eine Indikation und Zielvorgabe, die mittels Erfolgskontrolle überwacht werden kann. Um die Wirkstärke der Narkosegase untereinander vergleichen zu können, wurde für die Anästhesie der Begriff „minimale alveoläre Konzentration“ (MAC; 1,0 = 100% der Konzentration) beschrieben.[341] Die für die Anästhesie gebräuchliche MAC ist definiert als die alveoläre Konzentration eines Narkosegases, bei der 50 % der Patient:innen auf einen Hautschnitt nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren.

Die inhalative Sedierung, bei der zumeist eine Konzentration von weniger als 0,5 MAC (ca. 0,3-0,5 Vol% Isofluran, 0,8-1,0 Vol% Sevofluran und 2,5-3 Vol% Desfluran) angestrebt wird, um einen RASS von -4 nicht dauerhaft zu unterschreiten, grenzt sich von der Anwendung im Rahmen der Anästhesie (0,6-1,0 MAC) deutlich ab. Bei der inhalativen Sedierung sollen im EEG keine „burst suppression“ Phasen vorhanden sein, da dies in der Regel auf eine zu tiefe Sedierung hindeutet und die Gefahr eines Sedativa-assoziierten Delirs erhöht.[21, 342] Ausgenommen sind spezielle Indikationen wie z.B. ein instabiler intrakranialer Druck mit Hirnödemen und Gefahr der Einklemmung. Durch die endtidale Messung der Sedierungsgase (Isofluran, Sevofluran und Desfluran) in der Ausatemluft ist ein lückenloses Monitoring möglich. In Kombination mit dem RASS Score ist eine zielgerechte Sedierung sicher zu erreichen.[343] Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine gute Übereinstimmung zwischen der Sedierungsgaskonzentration und der klinisch gemessenen Sedierungstiefe (RASS) feststellen.[343-345] Jedoch sollte die Gaskonzentration bei Isofluran und Sevofluran bei der Langzeitanwendung über 24 Stunden reduziert oder mittels prozessiertem EEG (z.B. Narcotrend oder BIS) zusätzlich überwacht werden. Beim Einsatz des MIRUS Systems wird die Sedierungsgaskonzentration direkt über den MAC-Wert vorgegeben und automatisiert gesteuert.[343, 346, 347] Auch eine manuelle Anpassung der Sedierungsgaszufuhr bei Änderung des Atemminutenvolumens ist nicht erforderlich. In Ausnahmefällen kann mit diesem System auch Desfluran zur Sedierung eingesetzt werden. Die Aufwachzeiten auch nach mehr als 24 Stunden Sedierung mit Desfluran liegen konstant bei ca. 5-10 Minuten. Danach ist eine neurologische Untersuchung sicher durchführbar.[343]

**Hinweis:** Bei Bedarf kann zur kurzfristigen Vertiefung der Sedierungstiefe ein intravenöses Sedativum (z.B. Propofol) oder ein Opioid additiv verwendet werden.

### *Studien und klinische Einsatzmöglichkeiten:*

In der Literatur finden sich über die letzten 30 Jahre mehr als 25 Beobachtungsstudien, 23 randomisierte Studien und zahlreiche Fallberichte zum Einsatz volatiler Anästhetika auf der Intensivstation. Fast alle Studien ab dem Jahr 2004 sind mit Anästhesiegasreflektionssystemen (AnaConDa oder MIRUS) und normalen Intensivbeatmungsgeräten durchgeführt worden (Ausnahme Desfluran-Studie: Yassen 2016). Im Rahmen der 23 RCTs wurden insgesamt mehr als 750 Patient:innen inhalativ sediert: Isofluran 6 Studien mit 126 Patient:innen; 13 Studien mit Sevofluran und 538 Patient:innen; drei Studien mit Desfluran und 70 Patient:innen und eine Studie mit Xenon an 21 Patient:innen. Dazu kommen noch diverse Beobachtungsstudien (prospektiv und retrospektiv: über 700 Patient:innen), Reviews, Editorials, Case Reports, Studien am Lungenmodell und zwei Metanalysen (siehe Evidenztabelle). Insbesondere die retrospektiven Beobachtungsstudien beschäftigen sich mit nicht aufklärungsfähigen, kritisch kranken Patient:innen und beschreiben deren Outcome.[360-362] Dieses Patient:innenkollektiv wird nicht von

prospektiven Studien erfasst. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Zwei Metaanalysen (Jerath 2017: 15 RCTs und Kim 2017: 13 RCTs) geben einen guten Überblick der aktuellen Evidenz [363, 364]. Wenn auch beide Übersichten aus dem gleichen Jahr stammen, beschreiben sie teilweise einen unterschiedlichen Evidenzkörper. Beide Metaanalysen fanden Unterschiede zwischen einer intravenösen und einer inhalativen Sedierung für folgende Endpunkte: Aufwachzeiten, Extubationszeit, Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Delir zu Gunsten der inhalativen Sedierung.

Off-Label-Use und ärztliche Verantwortung: In der Vergangenheit wurde der Begriff „Off-Label-Use“ gerade für die Narkosegase häufig diskutiert. Für verschiedene andere Medikamente gilt diese Verantwortung ebenfalls. Inhalationsanästhetika sind zur Anwendung im Rahmen der Indikation zur Narkose während Operationen zugelassen. Eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer wird nicht angegeben. Allerdings ist die inhalative Sedierung von Intensivpatient:innen als eine andere Indikation anzusehen. Der Einsatz volatiler Anästhetika zur Sedierung stellt einen Off-Label-Use dar. Die Indikation zur Sedierung bei invasiv beatmeten Patient:innen sollte für alle eingesetzten Medikamente täglich erneut überprüft und gestellt werden. Es empfiehlt sich, klare Sedierungsziele vorzugeben, welche anhand einer Sedierungsscores überwacht werden und deren Dauer zeitlich begrenzt ist. Im Rahmen der Off-Label Anwendung wird neben der Indikationsstellung eine besondere Überwachung der Patient:innen empfohlen. Wichtig ist das Monitoring zur Erkennung von Komplikationen wie der malignen Hyperthermie, einer Rhabdomyolyse und der Hyperkapnie.

Zum Monitoring von Narkosegasen im Rahmen der inhalativen Sedierung soll eingesetzt werden:

- Anästhesiegasmessung mit Kapnometrie
- System zur Anästhesiegasfortleitung mit Konformitätsprüfung zum eingesetzten Beatmungsgerät
- Kontinuierliche Überwachung der Hämodynamik, Temperatur und Beatmungsparameter
- Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion

Differenzialdiagnostische Überlegungen/spezifische Komplikationen: Im Rahmen einer inhalativen Sedierung stellt die maligne Hyperthermie die wichtigste zu stellende Diagnose dar. Die Behandlung erfolgt analog zu den Empfehlungen aus der Anästhesie [S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie].[370] Daher sollen bei Anwendung der inhalativen Sedierung zum Erkennen einer malignen Hyperthermie oder Rhabdomyolyse kontinuierlich CO<sub>2</sub>, Temperatur und regelmäßig die Kreatinkinase (CK) oder das Myoglobin bestimmt werden. In der Literatur wurden zwei Fallberichte einer malignen Hyperthermie nach inhalativer Sedierung beschrieben (jeweils ein Fall nach Sevofluran und nach Isofluran).[371, 372] Von der malignen Hyperthermie abzugrenzen ist die Anästhesie-induzierte Rhabdomyolyse zu beachten.[373] Auch ist ein Diabetes insipidus möglich.[374-376] Beide Differenzialdiagnosen können durch viele lebensbedrohliche Erkrankungen ausgelöst werden. Alle Fallbeschreibungen beziehen sich auf das Sedierungsgas Sevofluran. Nach einer Sedierung mit Sevofluran über 25 MAC Stunden wurde über eine Hybernatriämie und Niereninsuffizienz berichtet.[377] Diese Symptome waren mit hohen Fluorid-Werten verbunden. Jedoch ist die Pathogenität unklar. Gerade für den Einsatz von Sevofluran besteht weiterer Forschungsbedarf.

#### **Benzodiazepine zur tiefen Sedierung**

**Midazolam kontinuierlich als alleiniges Sedativum kann aufgrund der schlechten Steuerbarkeit zur tiefen Sedierung nicht mehr empfohlen werden. Vielmehr empfiehlt sich ein multimodaler Ansatz bestehend aus Basisedativum plus Adjuvantien wie (Es)Ketamin / Alpha 2-Agonisten / Opioid und bolusweise Midazolam**

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral relaxierend sowie sedierend-hypnotisch. Sie besitzen eine große therapeutische Breite, zeigen aber auch einen Ceiling-Effekt. Ein Abhängigkeitspotential besteht auch bei therapeutischen Dosierungen und führt zur Gefahr der Entwicklung einer Entzugssymptomatik. Benzodiazepine haben häufig aktive Metabolite mit längerer Halbwertszeit als die Grundsubstanz selbst, was die Kumulationsgefahr erhöht, insbesondere bei intensivmedizinisch behandelungspflichtigen Patient:innen mit Organfunktionsstörungen[321].

Neuere Daten lassen vermuten, dass die diskontinuierliche Gabe der primär kontinuierlichen Gabe überlegen ist und die Steuerbarkeit verbessert. Grundsätzlich ist zu bemerken, dass die Evidenz auf dem Gebiet der Benzodiazepine differenziert betrachtet werden muss[378-380]: Zwar zeigen Studien, dass Midazolam und Lorazepam unabhängige Risikofaktoren für ein Delir sind und das Outcome maßgeblich beeinflussen, allerdings werden diese Endpunkte relativiert, sofern nur eine leichte Sedierung angestrebt wird [4, 12, 379]. Zusätzlich gibt es bis jetzt keine Evidenz für eine höhere Mortalität beim Einsatz von Benzodiazepinen, allerdings zeigt sich bei kontinuierlicher

Applikation eine längere Beatmungsdauer, sowie eine verlängerte Intensiv- und Krankenhausverweildauer[10, 15, 45, 381-385].



Für Patient:innen mit Alkoholkrankheit und einem Delir (20-50% der ICU-Patient:innen) sind Benzodiazepine in Bezug auf Sicherheit und Effektivität vorteilhaft[386].

Ultrakurzwirksame Benzodiazepine (z.B. Remimazolam)[387] und Benzodiazepine mit alternativem Metabolisierungsweg und veränderter Pharmakodynamik (insbesondere einer stärkeren anxiolytischen Komponente (z.B. Lormetazepam[388]), können in Zukunft alternative Optionen darstellen und werden bereits erfolgreich eingesetzt.

#### *Etomidat*

Etomidat soll zur Langzeitsedierung nicht verwendet werden[278, 339, 389]. Auch die Einmalgabe von Etomidat führt zu einer 24-48-stündigen signifikanten Suppression der Cortisolproduktion. Der Einsatz von Etomidat als Einleitungshypnotikum zur Intubation sollte maximal auf Patient:innen mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz beschränkt bleiben[390]. Hier hat es die Vorteile einer guten hämodynamischen Stabilität, eines schnellen Wirkeintritts und einer geringen Atemdepression.

#### *Barbiturate*

Der Einsatz von Barbituraten ist einer strengen Indikationsstellung unterlegen und eine Indikation besteht nur im Neuro-Intensivbereich, wenn eine Reduktion des Hirnstoffwechsels (CMRO<sub>2</sub>↓) durch Senkung des Sauerstoff- und Glukoseverbrauchs erzielt werden soll oder zur Durchbrechung von refraktären epileptischen Anfällen. Barbiturate besitzen einen hirndrucksenkenden Effekt (ICP↓), sie können jedoch auch schwere Hypotensionen auslösen mit Reduktion des cerebralen Blutflusses (CBF↓) (siehe dazu Kapitel Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck, S.108).

### Empfehlungen zur symptomorientierten Therapie mit Sedativa (Ziel-RASS 0/-1)

<b>Empfehlung</b>	<b>Qualität der Evidenz</b>	<b>GoR</b>
5.e.1 Zur Stressreduzierung und vegetativer Dämpfung intensivmedizinisch-behandelter erwachsener Patient:innen sollten Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden.[380, 391-393] <i>down-grading: auch nicht-pharmakologische Maßnahmen relevant, Ursachen von Stress reduzieren/behandeln</i>	++++	B
5.e.2 Zur symptomorientierten Agitationsbehandlung und Anxiolyse intensivmedizinisch-behandelter Patient:innen sollte titriert zu einem Ziel-RASS 0/-1 die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen erwogen werden[382]. <i>down-grading: Ursachen der Agitation behandeln, inconsistent evidence, Indikation</i>	++++	B
5.e.3 Die Behandlung von psychotischen Symptomen (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen[394].	++++	A
5.e.4 Ein Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen angestrebt werden, wobei medikamentöse[395] und nicht-medikamentöse[396] Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm[61] und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten.	+++	B

#### *Alpha2-Adrenozeptoragonisten*

Die Relevanz der Alpha2-Adrenozeptoragonisten hat in den letzten Jahren sowohl unter klinischen als auch ökonomischen Aspekten zugenommen. Klinisch zeichnen sich diese Substanzen vorrangig durch eine analgosedative, anxiolytische und antihypertensive Wirkung aus. Der Sympathikotonus wird gesenkt.

Clonidin kann bei folgenden Indikationsstellungen eingesetzt werden: Basissedierung (insbesondere bei hypertensiven Intensivpatient:innen), Therapie sympathikoadrenerg-stimulierter und paradoxer Aufwachreaktionen, Prophylaxe und Behandlung von Entzugssyndromen nach Langzeitsedierung oder bei vorbestehender Alkoholkrankheit, sowie Reduktion des postoperativen Shivering. Eine adjuvante Therapie mit Alpha-2-Adrenozeptoragonisten kann eine Dosisreduktion von Sedativa und Analgetika induzieren und damit deren Nebenwirkungen (z.B. Atemdepression durch Opioide und Benzodiazepine) reduzieren sowie zu einer Einsparung von Medikamenten führen [397-401]. Alpha-2 Adrenorezeptoragonisten (A2A) binden vornehmlich an präsynaptische Alpha-2 Rezeptoren und verhindern so die Noradrenalinausschüttung an diesen. In Deutschland sind neben dem Clonidin in der Zwischenzeit auch der alpha-2-affinere A2A Dexmedetomidin verfügbar[15, 391, 402, 403],[4, 404, 405]. Zu Clonidin besteht bereits in der 2010 publizierten Leitlinie eine Empfehlung zur Anwendung in allen Phasen der intensivmedizinischen Therapie als Co-Analgetikum[402]. Neben der co-analgetischen Wirkung besitzen A2A zusätzlich antihypertensive, negativ-chronotrope und sedierende Wirkung. Dexmedetomidin hat im Vergleich zu Clonidin ein anderes pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil. Insbesondere zeichnet es sich durch eine kürzere Halbwertszeit aus. In Studien zeigt Dexmedetomidin eine geringere Delirinzidenz im Vergleich zu Midazolam[15]. Dieser Effekt ist für Clonidin bisher nur im Alkoholentzugsdelir gezeigt[403]. In klinischen Untersuchungen zeigt Dexmedetomidin überdies eine erhöhte Kooperativität von Patient:innen im Vergleich zu Midazolam und Propofol[391]. Letztendlich ist die Sedierungstiefe über A2A-Agonisten limitiert und Patient:innen bleiben erweckbar (RASS  $\geq$  -3). Eine zu tiefe Sedierung (RASS -4/-5) ist generell nicht möglich (auch nicht akzidentell). In einer Subgruppenanalyse konnte im Vergleich zum langwirksamen Benzodiazepin Lorazepam eine geringere Sterblichkeit bei Dexmedetomidin-behandelten Patient:innen gezeigt werden[4]. Zusammenfassend ist Dexmedetomidin gut geeignet um Agitation zu behandeln[393]. Unerwünschte Wirkungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System: A2A führen typischerweise zu einer Blutdrucksenkung, haben eine negativ chronotrope und inotrope Wirkung, wobei sich eine verbesserte myokardiale Endo-Epikardratio bei der Nutzung von A2A zeigt. Initial kommt es gelegentlich zu einem kurzen Blutdruckanstieg. Alle unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig, sodass sie in der Regel durch eine Dosisreduktion beherrscht werden können. Es kann die Applikation von Orciprenalin beim Auftreten einer Bradykardie notwendig sein. Atropin sollte wegen der anticholinergen Wirkung vermieden werden[404]. Dexmedetomidin ist im Gegensatz zur USA in Deutschland nur als kontinuierliche Infusion zugelassen, da unter Bolusgaben ebenfalls eine erhöhte Nebenwirkungsrate auftritt. Im Vergleich von Clonidin und Dexmedetomidin[406] über mindestens 12h zur tiefen Kurzzeitsedierung bei mechanischer Beatmung mit einem Ramsay-Score von 3-4 zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Regimen in Bezug auf die Sedierung, allerdings wurde bei Clonidin häufiger ein Rescue-Sedativum (Diazepam) erforderlich, um bei der tiefen Sedierung das Sedierungsziel oder hämodynamische Stabilität zu erreichen. Allerdings ist in der Studie kritisch anzumerken, dass die hämodynamische Stabilisierung unter tiefer Sedierung auch über kreislaufwirksame Medikamente und nicht über zusätzliche Sedativa hätte erreicht werden können.

#### *Benzodiazepine zur symptomorientierten Therapie*

Benzodiazepine wirken am  $\gamma$ -Aminobuttersäurerezeptor (GABA-A) und vermitteln über verschiedene Untereinheiten anxiolytische, amnestische, sedierende und anti-krampfbremsende Wirkungen[20, 407, 408].

Im Rahmen der symptomorientierten Therapie sollen insbesondere anxiolytische Wirkungen von Benzodiazepinen genutzt werden ohne die Substanzen soweit aufzudosieren, dass es zu einer akzidentellen Übersedierung kommt. Diese Übersedierung ist insbesondere bei prolongierter, kontinuierlicher Applikation typisch. Das am häufigsten in Deutschland verwendete Benzodiazepin im Rahmen der Intensivmedizin war Midazolam. Das Verteilungsvolumen von Midazolam ist unter den Benzodiazepinen relativ groß und es akkumuliert im Fettgewebe. Trotz schnellem Wirkungseintritt ist so eine erhebliche Akkumulation möglich, die eine Wirkverlängerung um das Vielfache der eigentlichen Halbwertszeit bedingen kann.

Der Effekt der unterschiedlichen Applikationsarten (kontinuierlich vs. bolusgesteuert) ist ein potentieller Erklärungsansatz für die inkonsistente Evidenzlage. Der Einsatz von Benzodiazepinen als symptomorientierte, anxiolytische Behandlung setzt voraus, dass andere Symptome adäquat behandelt sind (Schmerz, psychotische Symptome), um eine Überdosierung und letztendlich eine Maskierung der Symptome zu verhindern. Patient:innen mit Alkoholkrankheit und Delir sollten weiterhin primär Benzodiazepine erhalten[403, 409].

#### *Ketamin*

Ketamin wird auf deutschen Intensivstationen, wie die Umfrage von Martin J et al. zeigt, vorzugsweise adjuvant zur Sedierung eingesetzt mit Schwerpunkt in den Sedierungsphasen 24 bis 72 Stunden (26% aller Kliniken) und größer 72 Stunden (20% aller Kliniken)[277]. Die Anwendung zur Kurzzeitsedierung < 24

Stunden erfolgte nur bei 15%, die regelmäßige Anwendung in der Weaningphase nur bei 4% der befragten Kliniken.

Ketamin wirkt dosisabhängig in subanästhetischer Dosis ausschließlich analgetisch, eine höhere Dosierung bewirkt eine Somnolenz bis dissoziative Anästhesie. Aufgrund der psychomimetischen Wirkung kann die Kombination mit einem Benzodiazepin erforderlich werden. Die vorrangigen Indikationen zum Einsatz von Ketamin sind die Analgosedierung bei Patient:innen mit Bronchospasmus (z.B. Asthmapatient:innen) und die Beatmung von Patient:innen mit hypotensiver Kreislaufsituation aus nichtkardiogener Ursache[272]. Ketamin kann inzwischen auch bei intubierten und beatmeten Patient:innen mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann, wenn der paCO<sub>2</sub> durch Modifikation der Beatmungsparameter konstant gehalten wird [410-414]. (siehe dazu Kapitel 5) Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck, S. 108)

#### *Tag-Nacht-Rhythmus*

Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen nicht tief sedierten Patient:innen angestrebt werden, wobei primär nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die Verbesserung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten[396, 415, 416].

Die Erzielung eines möglichst normalen Tag-Nacht-Rhythmus ist von erheblicher Bedeutung für intensivstationär pflichtige Patient:innen[237]. Schlaf ist entscheidend für die Erholung von Erkrankungen und beeinflusst Wundheilung und zelluläre Immunfunktion positiv. Schlafentzug wird bei kritisch kranken Patient:innen als entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs angesehen. Die Umgebungsbedingungen der Intensivstationen, die diagnostisch, pflegerisch oder therapeutisch erforderlichen Maßnahmen (z.B. Monitoring, Mobilisierung, Lagerungswechsel, endotracheales Absaugen) und die verabreichten Sedativa bewirken zum Teil erheblich von der Norm abweichende Schlafzyklen und Schlafmuster[186],[181]. So konnte gezeigt werden, dass 40–50% der Schlafphasen bei intensivstationären Patient:innen tagsüber beobachtet wurden[417]. Rundshagen I et al. erfassten die Häufigkeit des Erinnerungsvermögens und des Auftretens von Alpträumen oder Halluzinationen bei Patient:innen, die während ihrer intensivstationären Behandlungsdauer analgosediert wurden, und konnten feststellen, dass Patient:innen, deren Behandlung auf der Intensivstation länger als 24 Stunden erfolgte, sich häufig an Träume und Halluzinationen erinnern konnten[417]. Auch Pochard F et al. ermittelten bei der Evaluierung des psychischen Status von Patient:innen nach Respiratortherapie, dass mit steigender Behandlungsdauer häufig über zunehmende Schlafstörungen berichtet wurde[418]. Umfrageergebnisse aus Deutschland zeigten, dass die Relevanz der Schlafproblematik allgemein bekannt war, da im Durchschnitt 81 Prozent der allgemeinen Kliniken und 93 Prozent der Universitätskliniken versuchten, bei den Patient:innen auf ihren Intensivstationen einen normalen Tag-Nacht-Rhythmus zu erreichen[182]. Eine steigende Schlafqualität kann helfen, den normalen Tag-Nacht-Rhythmus wiederherzustellen[96]. Im Rahmen der amerikanischen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung bei kritisch kranken Patient:innen wird empfohlen, vor dem Einsatz von Medikamenten zur Schlafinduktion zunächst nichtpharmakologische Strategien wie Schaffung ruhigerer Umgebungsbedingungen, Einsatz von Entspannungstechniken, Musiktherapie und Massage anzuwenden[181]. Insbesondere im Bezug auf die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Lärm- und Lichtreduktion, Beschränkung der erforderlichen Maßnahmen auf das medizinisch Notwendige zu begrenzen) tragen ärztliches und pflegerisches Personal eine hohe Verantwortung. So wurde die Unterhaltung des Personals als eines der störendsten Umweltgeräusche empfunden.

Als pharmakologische Intervention zur Rhythmisierung des Tag-Nacht-Rhythmus wird aktuell Melatonin in einer RCT zur Schlafförderung bei intensivmedizinischen Patient:innen untersucht[419]. Pharmakologisch konnte Melatonin/Melatonin-Analoga bereits erfolgreich zur Delirbehandlung bei intensivmedizinischen und post-chirurgischen Patient:innen angewendet werden[395, 420].

#### Referenzen aus Leitlinien

4. Pandharipande, P.P., et al., Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*, 2010. 14(2): p. R38.
10. Pandharipande, P., et al., Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*, 2008. 65(1): p. 34-41.
12. Pandharipande, P., et al., Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*, 2006. 104(1): p. 21-6.15. Riker, R.R., et al., Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*, 2009. 301(5): p. 489-99.
37. Girard, T.D., et al., Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 371(9607): p. 126-34.
48. Olsen, H.T., et al., Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med*, 2020. 382(12): p. 1103-1111.



49. Shehabi, Y., et al., Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study\*. *Crit Care Med*, 2013. **41**(8): p. 1983-91.
50. Shehabi, Y., et al., Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **186**(8): p. 724-31.
61. Van Rompaey, B., et al., The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care*, 2012. **16**(3): p. R73.
64. Girard, T.D., P.P. Pandharipande, and E.W. Ely, Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*, 2008. **12 Suppl 3**: p. S3.
95. Treggiari, M.M., et al., Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med*, 2009. **37**(9): p. 2527-34.
176. Kress, J.P., et al., Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 2000. **342**(20): p. 1471-7.
181. Jacobi, J., et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002. **30**(1): p. 119-41.
239. Kondili, E., et al., Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med*, 2012. **38**(10): p. 1640-6.
267. Richman, P.S., et al., Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med*, 2006. **34**(5): p. 1395-401.
268. But, A.K., et al., The effects of single-dose tramadol on post-operative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007. **51**(5): p. 601-6.
269. Carrer, S., et al., Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanyl + morphine. *Minerva Anesthesiol*, 2007. **73**(6): p. 327-32.
270. Machata, A.M., et al., Remifentanyl for tracheal tube tolerance: a case control study. *Anaesthesia*, 2007. **62**(8): p. 796-801.
271. Memis, D., et al., Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care*, 2010. **25**(3): p. 458-62.
272. Bell, R.F., et al., Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD004603.
273. Hudcova, J., et al., Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. Cd003348.
274. Popping, D.M., et al., Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*, 2008. **143**(10): p. 990-9; discussion 1000.
278. Soliman, H.M., C. Melot, and J.L. Vincent, Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth*, 2001. **87**(2): p. 186-92.
311. Stephens, R.J., et al., Practice Patterns and Outcomes Associated With Early Sedation Depth in Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 2018. **46**(3): p. 471-479.
312. Balzer, F., et al., Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*, 2015. **19**: p. 197.
319. Mehta, S., et al., Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *Jama*, 2012. **308**(19): p. 1985-92.
320. Burry, L., et al., Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **7**: p. CD009176.
321. Bremer, F., et al., Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit*, 2004. **26**(6): p. 643-9.
334. Hall, R.I., et al., Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest*, 2001. **119**(4): p. 1151-9.
335. Arzneimittelkommission, Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt*, 2004. **101**(50): p. A-3447 / B-2911 / C-2759.
336. Koriyama, H., et al., Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU\*. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. **15**(2): p. e66-71.
337. McKeage, K. and C.M. Perry, Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, 2003. **17**(4): p. 235-72.
340. Sackey, P.V., et al., Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med.*, 2004. **32**(11): p. 2241.
341. Eger, E.I., L.J. Saidman, and B. Brandstater, Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 1965. **26**(6): p. 756-63.
342. Hogan, J., et al., Burst Suppression: Causes and Effects on Mortality in Critical Illness. *Neurocrit Care*, 2020. **33**(2): p. 565-574.
343. Bellgardt, M., et al., Use of MIRUS™ for MAC-driven application of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in postoperative ICU patients: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*, 2019. **9**(1): p. 118.

360. Bellgardt, M., et al., Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: Retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2016. 33(1): p. 6-13.
361. Bos, A., T., et al., Sevoflurane combined with a modified cooling strategy significantly reduces ventilator dependency, icu and hospital length of stay in post-cardiac arrest survivors. *Interv. Cardiol.*, 2019. 11(2): p. 8.
362. Foudraine, N.A., et al., A multimodal sevoflurane-based sedation regimen in combination with targeted temperature management in post-cardiac arrest patients reduces the incidence of delirium: an observational propensity score-matched study. *Resuscitation*, 2020.
363. Jerath, A., et al., Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. *Anesth Analg*, 2017. 124(4): p. 1190-1199.
364. Kim, H.Y., J.E. Lee, and J. Kim, Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(49): p. e8976.
370. Wappler, F., [S1 guidelines on malignant hyperthermia : Update 2018]. *Anaesthesist*, 2018. 67(7): p. 529-532.
371. Schuster, F., et al., Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Crit Care*, 2014. 18(2): p. 411.
372. Wendlandt, B., S. Turinsky, and M. Schmitz, [Isoflurane-induced malignant hyperthermia during intensive-care treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2015. 110(2): p. 155-8.
373. C, G. and W. T, Rhabdomyolyse. Ein Überblick zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anästh Intensivmed*, 2020. 61.
374. Muyldermans, M., et al., Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Burned Patient Receiving Sevoflurane Sedation With an Anesthetic Conserving Device-A Case Report. *Crit Care Med*, 2016. 44(12): p. e1246-e1250.
375. Cabibel, R., et al., Complete Nephrogenic Diabetes Insipidus After Prolonged Sevoflurane Sedation: A Case Report of 3 Cases. *A A Pract*, 2019. 12(5): p. 155-159.
376. L'Heudé, M., et al., Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2019. 122(5): p. e73-e75.
377. Maussion, E., et al., Renal dysfunction during sevoflurane sedation in the ICU: A case report. *Eur J Anaesthesiol*, 2019. 36(5): p. 377-379.
378. Huey-Ling, L., et al., Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs*, 2008. 17(11): p. 1510-7.
379. Pandharipande, P.P., et al., Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 2007. 298(22): p. 2644-53.
380. Ruokonen, E., et al., Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 2009. 35(2): p. 282-90.
381. Fong, J.J., et al., Propofol associated with a shorter duration of mechanical ventilation than scheduled intermittent lorazepam: a database analysis using Project IMPACT. *Ann Pharmacother*, 2007. 41(12): p. 1986-91.
382. Ho, K.M. and J.Y. Ng, The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2008. 34(11): p. 1969-79.
383. Jones, C., et al., Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med*, 2007. 33(6): p. 978-85.
384. Maldonado, J.R., et al., Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, 2009. 50(3): p. 206-17.
385. Samuelson, K.A., D. Lundberg, and B. Fridlund, Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care*, 2007. 12(2): p. 93-104.
386. Ungur, L.A., et al., Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013. 37(4): p. 675-86.
387. Borkett, K.M., et al., A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) Versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesth Analg*, 2015. 120(4): p. 771-80.
388. Luetz, A., B. Weiss, and C.D. Spies, Intravenous Lormetazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman. *Case Rep Crit Care*, 2014. 2014: p. 372740.
389. Malerba, G., et al., Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 2005. 31(3): p. 388-92.
391. Jakob, S.M., et al., Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*, 2012. 307(11): p. 1151-60.
392. Triltsch, A.E., et al., Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*, 2002. 30(5): p. 1007-14.

393. Ng, K.T., C.J. Shubash, and J.S. Chong, The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 2019. **74**(3): p. 380-392.
394. Wang, H.R., Y.S. Woo, and W.M. Bahk, Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013. **67**(5): p. 323-31.
395. Hatta, K., et al., Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(4): p. 397-403.
396. Gabor, J.Y., et al., Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(5): p. 708-15.
409. Spies, C.D., et al., Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*, 1996. **24**(3): p. 414-22.
421. Heymann, A., et al., Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res*, 2010. **38**(5): p. 1584-95.
422. Girard, T.D., et al., Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*, 2010. **38**(2): p. 428-37.
423. Reade, M.C., et al., Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016. **315**(14): p. 1460-8.
424. Carrasco, G., et al., Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*, 2016. **44**(7): p. 1295-306.
505. Oyelese, Y. and C.V. Ananth, Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*, 2010. **53**(1): p. 147-56.
559. Pham, T.N., et al., Early withdrawal of life support in severe burn injury. *J Burn Care Res*, 2012. **33**(1): p. 130-5.
560. Moyer, D.D., Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life. *Am J Hosp Palliat Care*, 2011. **28**(1): p. 44-51.
561. Prado, B.L., et al., Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliat Care*, 2018. **17**(1): p. 13.
563. Richardson, P. and L. Mustard, The management of pain in the burns unit. *Burns*, 2009. **35**(7): p. 921-36.
564. Kim, D.E., et al., A Review of Adjunctive Therapies for Burn Injury Pain During the Opioid Crisis. *J Burn Care Res*, 2019. **40**(6): p. 983-995.
565. Lavrentieva, A., N. Depetris, and I. Rodini, Analgesia, sedation and arousal status in burn patients: the gap between recommendations and current practices. *Ann Burns Fire Disasters*, 2017. **30**(2): p. 135-142.
566. Mendoza, A., et al., The management of pain associated with wound care in severe burn patients in Spain. *Int J Burns Trauma*, 2016. **6**(1): p. 1-10.
567. Myers, R., et al., Sedation and Analgesia for Dressing Change: A Survey of American Burn Association Burn Centers. *J Burn Care Res*, 2017. **38**(1): p. e48-e54.
568. Shah, A.R. and L.F. Liao, Pediatric Burn Care: Unique Considerations in Management. *Clin Plast Surg*, 2017. **44**(3): p. 603-610.
569. Weibel, S., et al., Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. **6**(6): p. Cd009642.
570. Cuignet, O., et al., Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients. *Burns*, 2007. **33**(1): p. 81-6.
571. Warncke, T., A. Stubhaug, and E. Jørum, Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 1997. **72**(1-2): p. 99-106.
572. Ilkjaer, S., et al., Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*, 1996. **76**(6): p. 829-34.
573. Edrich, T., et al., Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg*, 2004. **99**(3): p. 893-5, table of contents.
574. Brennan, P.G., et al., Intravenous Ketamine as an Adjunct to Procedural Sedation During Burn Wound Care and Dressing Changes. *J Burn Care Res*, 2019. **40**(2): p. 246-250.
575. Lintner, A.C., et al., Oral Administration of Injectable Ketamine During Burn Wound Dressing Changes. *J Pharm Pract*, 2019: p. 897190019876497.

---

**Sidhu R et al., 2024 [9].**

*British Society of Gastroenterology (BSG)*

British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy.

## Zielsetzung/Fragestellung

to inform practising clinicians and all staff involved in the delivery of gastrointestinal endoscopy (...).

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Comprehensive literature search for key evidence over the last 10 years. Individual members of each section provided key search/MESH terms and references from Medline/PubMed/Embase.

### LoE/GoR

- GRADE / Delphi voting process

## Empfehlungen

### Type of sedation

- 1. We recommend that sedation providers should tailor the doses dependent on patient factors, procedure type and duration, and complexity (*Grade of evidence: Moderate. Strength of recommendation: Strong. Level of agreement: 92.3%*)
- 2. We recommend the provision of inhalational agents to provide the patient with an alternative to sedation (*Grade of evidence: Moderate. Strength of recommendation: Strong. Level of agreement: 100%*)

A number of drugs are routinely used within UK endoscopy services either on their own or in combination to provide differing levels of sedation (defined in table 1).

	Minimal sedation/analgesia	Moderate sedation/analgesia ('conscious sedation')	Deep sedation/analgesia	General anaesthesia
Responsiveness	Normal response to verbal stimulation	Purposeful response to verbal or tactile stimulation	Purposeful response following repeated or painful stimulation	Unrousable even with painful stimulus
Airway	Unaffected	No intervention required	Intervention may be required	Intervention often required
Spontaneous ventilation	Unaffected	Adequate	May be inadequate	Frequently inadequate

While most sedatives in large doses can provide deeper levels of sedation, for many this would not be practical in routine use. The drugs used frequently that can provide a defined level of sedation are indicated.  
fentanyl,<sup>5,7</sup> midazolam<sup>5,7</sup> propofol,<sup>5,7,9</sup> nitrous oxide<sup>5</sup>

**Van den Berselaar LR et al., 2022 [10].**

*European Neuromuscular Centre (ENMC)*

European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders

## Zielsetzung/Fragestellung

This consensus statement provides a comprehensive and accessible overview with the aim of guiding neurologists and anaesthesiologists, improving perioperative safety, and optimizing risk assessment and appropriate management of these patients.

## Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der prozeduralen Sedierung von Personen mit neuromuskulären Erkrankungen, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft nicht zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

### Recherche/Suchzeitraum:

- a literature search covering the period 1 January 2000 to 14 July 2021 in PubMed and Embase using the methodological framework for scoping reviews

### LoE

The level of evidence for each recommendation has been adapted from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network grading system [12] and is indicated in each paragraph: ·

- Level 1+: high-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with very low risk of bias; ·
- Level 1–: meta-analyses, systematic reviews or RCTs with high risk of bias; ·
- Level 2+: systematic reviews or case-control or cohort studies with low risk of bias; ·
- Level 2–: case-control or cohort studies with high risk of bias, animal studies; ·
- Level 3: case reports, case series; and ·
- Level 4: expert opinion.

### GoR

- The consensus statement drafted following the ENMC workshop and subsequent meetings was distributed among its coauthors (n = 22). They were asked to indicate their agreement with each recommendation on a 9-point scale (score 1: absolutely disagree, score 9: absolutely agree). Given the variable and specific expertise of the workshop participants, for some of them the full content of this consensus statement was not completely within their area of expertise. The participants were asked to abstain from voting if a specific recommendation was not within their area of expertise. The level of agreement for each recommendation is presented as the median score and the percentage of participants who scored  $\geq 7$ . Consensus was defined as a median score of  $\geq 7$  and at least 70% of the respondents scoring the recommendation  $\geq 7$ .
- Modified Delphi process

### Sonstige methodische Hinweise

- A total of 20 participants (90.9%) responded. During the modified Delphi process, consensus was reached for all recommendations.

## **LEVEL 1: GENERAL RECOMMENDATIONS FOR PATIENTS WITH NMDs**

### Surgery setting

Surgery and the associated need for sedation and/or anaesthesia pose a burden on the neuromuscular patient. They should only receive anaesthesia or sedation in the setting of a 24-h high-care facility [1-3].

- Level of evidence: 4
- The median score by the modified Delphi process was 9. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 18 of 19 (94.7%); one respondent abstained from voting.

### Anaesthesia technique

Surgery or diagnostic procedures should be performed using regional anaesthesia if possible, preferably as a single technique or alternatively in combination with general anaesthesia [1-3].

- Level of evidence: 4
- The median score by the modified Delphi process was 8. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 18 of 19 (94.7%); one respondent abstained from voting.

### Premedication

Patients with NMDs have an increased sensitivity to sedatives and anaesthetics [1-3]. Premedication with benzodiazepines may result in central respiratory depression, airway obstruction, and/or worsening of muscle weakness. Premedication should therefore be avoided, and if absolutely required only be used in reduced doses with concurrent pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) and respiratory rate monitoring [1-3].

- Level of evidence: 4
- The median score by the modified Delphi process was 9. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 19 of 19 (100%); one respondent abstained from voting.

### General anaesthesia

Short-acting opioids, sedatives, and hypnotic agents are preferred to minimize respiratory depression on emergence from anaesthesia [1-3].

- Level of evidence: 4
- The median score by the modified Delphi process was 9. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 18 of 18 (100%); two respondents abstained from voting.

### Volatile anaesthetics

Volatile anaesthetics are only strictly contraindicated in patients with NMDs with variants in the *RYR1* gene because of the possibility of MH susceptibility [44-50], unless the specific variant has been classified as benign for MH according to the ClinGen Variant Curation Expert Panel recommendations for *RYR1* pathogenicity classifications in MH susceptibility [51]. Patients with variants in the *CACNA1S* and/or *STAC3* genes should be referred to an MH investigation centre for advice on the risk of MH before exposure to volatile anaesthetics.

- Level of evidence: 2+



- The median score by the modified Delphi process was 8. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 11 of 15 (73.3%); five respondents abstained from voting.

NMDs without these specific genetic backgrounds might be associated with other, rare adverse effects, such as anaesthesia-induced rhabdomyolysis (AIR) in DMD or Becker muscular dystrophy (BMD) patients [33, 34]. The prolonged effect of NMBAs when used in combination with volatile anaesthetics also has to be taken into account [52].

- Level of evidence: 2+
- The median score by the modified Delphi process was 9. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 18 of 18 (100%); two respondents abstained from voting.

Hence, anaesthesiologists are advised against the prolonged use of volatile anaesthetics in patients with NMDs. Although often recommended as an alternative, total intravenous anaesthesia (TIVA; most frequently based on a propofol, short-acting benzodiazepines, or dexmedetomidine-based technique in combination with short-acting potent opioids) has other risks [53-56]. This is an important consideration as part of a comprehensive risk-benefit assessment between TIVA and volatile anaesthetic-based techniques. Specific indications for use of volatile anaesthetics (which can be administered through a face mask) in patients with an NMD might include situations where awake intravenous access is not tolerated or may be difficult or impossible (e.g., in anxious children).

- Level of evidence: 4
- The median score by the modified Delphi process was 8. Respondents who scored  $\geq 7$  totaled 16 of 17 (94.1%); three respondents abstained from voting.

#### Referenzen aus Leitlinien

1. van den Bersselaar LR, Snoeck MMJ, Gubbels M, et al. Anaesthesia and neuromuscular disorders: what a neurologist needs to know. *Pract Neurol*. 2021;21:12-24.
2. Schieren M, Defosse J, Böhmer A, Wappler F, Gerbershagen MU. Anaesthetic management of patients with myopathies. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:641-649.
3. Katz JA, Murphy GS. Anesthetic consideration for neuromuscular diseases. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30:435-440.
13. Cripe LH, Tobias JD. Cardiac considerations in the operative management of the patient with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:777-784.
14. Mazzanti A, Guz D, Trancuccio A, et al. Natural history and risk stratification in Andersen-Tawil syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1772-1784.
15. Schindler RF, Scotton C, Zhang J, et al. POPDC1(S201F) causes muscular dystrophy and arrhythmia by affecting protein trafficking. *J Clin Invest*. 2016;126:239-253.
16. Ten Dam L, Frankhuizen WS, Linsen W, et al. Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in The Netherlands: the clinical and molecular spectrum of 244 patients. *Clin Genet*. 2019;96:126-133.
17. Ogiso M, Isogai T, Kato K, Tanaka H, Tejima T, Isozaki E. Electrocardiographic and echocardiographic findings in muscular dystrophy patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2018;33:1576-1583.
18. Herman GE, Finegold M, Zhao W, de Gouyon B, Metznerberg A. Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy. *J Pediatr*. 1999;134:206-214.
19. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:759-764.
20. Klein A, Lillis S, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.
21. Muenster T, Mueller C, Forst J, Huber H, Schmitt HJ. Anaesthetic management in patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing orthopaedic surgery: a review of 232 cases. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:489-494.
22. Cohen BH. Mitochondrial and metabolic myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:1732-1766
23. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*. 2020;62:430-444.



24. Hayes LH, Yun P, Mohassel P, et al. Hypoglycemia in patients with congenital muscle disease. *BMC Pediatr.* 2020;20:57.
25. Taroni F, Uziel G. Fatty acid mitochondrial beta-oxidation and hypoglycaemia in children. *Curr Opin Neurol.* 1996;9:477-485.
26. Ørngreen MC, Zacho M, Hebert A, Laub M, Vissing J. Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. *Neurology.* 2003;61:997-1000.
27. Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurology.* 2017;89:1348-1354.
28. Van de Putte P, Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Br J Anaesth.* 2014;113:12-22.
29. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1991;74:815-819.
30. Horn EP, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Sahili N, Höcker J. The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia. *Anaesthesia.* 2012;67:612-617.
31. Larach MG, Rosenberg H, Gronert GA, Allen GC. Hyperkalemic cardiac arrest during anesthesia in infants and children with occult myopathies. *Clin Pediatr (Phila).* 1997;36:9-16.
32. Gronert GA. Cardiac arrest after succinylcholine: mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology.* 2001;94:523-529.
33. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg.* 2009;109:1043-1048.
34. Segura LG, Lorenz JD, Weingarten TN, et al. Anesthesia and Duchenne or Becker muscular dystrophy: review of 117 anesthetic exposures. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:855-864.
35. Fujimoto M, Terasaki S, Nishi M, Yamamoto T. Response to rocuronium and its determinants in patients with myasthenia gravis: a case-control study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:672-680.
36. Caron MJ, Girard F, Girard DC, et al. Cisatracurium pharmacodynamics in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Anesth Analg.* 2005;100:393-397.
37. Wick S, Muenster T, Schmidt J, Forst J, Schmitt HJ. Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology.* 2005;102:915-919.
38. Muenster T, Schmidt J, Wick S, Forst J, Schmitt HJ. Rocuronium 0.3 mg x kg-1 (ED95) induces a normal peak effect but an altered time course of neuromuscular block in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:840-845.
39. Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with duchenne muscular dystrophy. *Case Rep Anesthesiol.* 2014;2014:680568.
40. Gurunathan U, Kunju SM, Stanton LML. Use of sugammadex in patients with neuromuscular disorders: a systematic review of case reports. *BMC Anesthesiol.* 2019;19:213.
41. Mouri H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of Sugammadex on postoperative myasthenic crisis in myasthenia gravis patients: propensity score analysis of a Japanese Nationwide database. *Anesth Analg.* 2020;130:367-373.
42. Mangla C, Bais K, Yarmush J. Myotonic dystrophy and anesthetic challenges: a case report and review. *Case Rep Anesthesiol.* 2019;2019:4282305.
43. White RJ, Bass SP. Myotonic dystrophy and paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:94-102.
44. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al. European malignant hyperthermia group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth.* 2015;115:531-539.
45. Murayama T, Kurebayashi N, Ogawa H, et al. Genotype-phenotype correlations of malignant hyperthermia and central Core disease mutations in the central region of the RYR1 channel. *Hum Mutat.* 2016;37:1231-1241.
46. Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM, et al. Native American myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. *Am J Med Genet A.* 2008;146a:1832-1841.
47. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 2002;97:1067-1074.
48. Miller DM, Daly C, Aboelsaad EM, et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. *Br J Anaesth.* 2018;121:944-952.
49. Dowling JJ, Lillis S, Amburgey K, et al. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord.* 2011;21:420-427.
50. van den Bersselaar LR, Hellblom A, Gashi M, et al. Referral indications for malignant hyperthermia susceptibility diagnostics in patients without adverse anesthetic events in the era of next-generation sequencing. *Anesthesiology.* 2022;136:940-953.

51. Johnston JJ, Dirksen RT, Girard T, et al. Variant curation expert panel recommendations for RYR1 pathogenicity classifications in malignant hyperthermia susceptibility. *Genet Med*. 2021;23:1288-1295.
52. Ye L, Zuo Y, Zhang P, Yang P. Sevoflurane enhances neuromuscular blockade by increasing the sensitivity of skeletal muscle to neuromuscular blockers. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2015;7:172-177.
53. Hemphill S, McMenemy L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019;122:448-459.
54. Savard M, Dupré N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology*. 2013;81:770-771.
55. Vanlander AV, Jorens PG, Smet J, et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:520-525.
56. Shimizu J, Tabata T, Tsujita Y, et al. Propofol infusion syndrome complicated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report. *Acute Med Surg*. 2020;7:e473.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2025) am 22.12.2025

#	Suchschritt
1	[mh Analgesia] OR [mh "Conscious Sedation"] OR [mh Anesthesia] OR [mh "Hypnotics and Sedatives"] OR [mh anesthetics]
2	(sedati* OR analgesi* OR aneste* OR anaeste* OR neuroaneste* OR neuroanaeste* OR hypnoti* OR narcos* OR anxiolys* OR amnesi*):ti,ab,kw
3	{OR #1-#2} with Cochrane Library publication date from Dec 2020 to present
4	{OR #1-#2} with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present

### Leitlinien in PubMed am 22.12.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Analgesia[mh] OR "Conscious Sedation" [mh] OR Anesthesia[mh] OR "Hypnotics and Sedatives"[mh] OR anesthetics[mh]
2	sedati*[tiab] OR analgesi*[tiab] OR aneste*[tiab] OR anaeste*[tiab] OR neuroaneste*[tiab] OR neuroanaeste*[tiab] OR hypnoti*[tiab] OR narcos*[tiab] OR anxiolys*[tiab] OR amnesi*[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
4	(((((#3) AND ("2020/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	(((((("analgesia"[MeSH Terms] OR "Conscious Sedation"[MeSH Terms] OR "anesthesia"[MeSH Terms] OR "Hypnotics and Sedatives"[MeSH Terms] OR ("anesthetics"[MeSH Terms] OR "anesthesiology"[MeSH Terms]) OR ("sedati*" [Title/Abstract] OR "analgesi*" [Title/Abstract] OR "aneste*" [Title/Abstract] OR "anaeste*" [Title/Abstract] OR "neuroaneste*" [Title/Abstract] OR "neuroanaeste*" [Title/Abstract] OR "hypnoti*" [Title/Abstract] OR "narcos*" [Title/Abstract] OR "anxiolys*" [Title/Abstract] OR "amnesi*" [Title/Abstract])) AND ("Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*" [Title] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "recommendation*" [Title]) AND 2020/12/01:3000/12/31[Date - Publication]) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT ("humans"[MeSH Terms] AND "animals"[MeSH Terms:noexp])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ("comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication

#	Suchschritt
	Type])) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction notice"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])

### Systematische Reviews in PubMed am 08.01.2026

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.*

#	systematische Reviews
1	Analgesia[mh] OR "Conscious Sedation" [mh] OR "Procedural Sedation"[mh] OR Anesthesia[mh] OR "Hypnotics and Sedatives"[mh] OR anesthetics[mh] OR "Preoperative Care"[mh]
2	sedati*[tiab] OR analgesi*[tiab] OR anesথে*[tiab] OR anaesথে*[tiab] OR neuroanesthe*[tiab] OR neuroanaesthe*[tiab] OR hypnoti*[tiab] OR narcos*[tiab] OR anxiolys*[tiab] OR amnesi*[tiab]
3	#1 OR #2
4	"Endoscopy, Gastrointestinal"[mh] OR "Catheterization, Peripheral"[mh] OR "Bronchoscopy"[mh]
5	(endoscopy[tiab] OR endoscopies[tiab] OR endoscopic[tiab]) AND (gastrointestinal[tiab] OR ballon[tiab] OR examination*[tiab] OR procedur*[tiab] OR colon[tiab] OR colorectal[tiab] colo-rectal[tiab] OR rectum[tiab] OR rectal[tiab] OR intestine[tiab] OR intestinal[tiab] OR bowel[tiab] OR anal[tiab] OR anus[tiab] OR duodenum[tiab] OR esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR sigmoid*[tiab])
6	"Endoscopic Mucosal Resection"[tiab:~2]
7	Bronchoscop*[tiab] OR Colonoscop*[tiab] OR Duodenoscop*[tiab] OR Esophagoscop*[tiab] OR Oesophagoscop*[tiab] OR Gastrosco*[tiab] OR Proctosco*[tiab] OR Sigmoidosco*[tiab]
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#3 AND #8
10	(#9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR

#	systematische Reviews
	strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	((#10) AND ("2021/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#4-LL)
13	(#12) AND ("2024/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.12.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Barbosa EC, Espírito Santo PA, Baraldo S, Meine GC.** Remimazolam versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2024;132(6):1219-1229.
2. **Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).** Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie); Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 001-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 22.12.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012m\\_S3\\_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS\\_2021-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012m_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf).
3. **Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).** Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie); S3-Leitlinie; Langvers. [online]. AWMF-Registernummer 001-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 22.12.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012l\\_S3\\_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS\\_2025-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2025-08.pdf)
4. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie; Leitlinienreport; Langvers. 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 22.12.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-014m\\_S3\\_Sedierung\\_in\\_der\\_gastrointestinalen\\_Endoskopie\\_2023-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-014m_S3_Sedierung_in_der_gastrointestinalen_Endoskopie_2023-10.pdf)
5. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie; S3-Leitlinie; Langvers. 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 22.12.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-014l\\_S3\\_Sedierung\\_in\\_der\\_gastrointestinalen\\_Endoskopie\\_2023-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-014l_S3_Sedierung_in_der_gastrointestinalen_Endoskopie_2023-10.pdf)
6. **Johnson G, Okoli GN, Askin N, Abou-Setta AM, Singh H.** Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2025(10):Cd006268. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006268.pub3>.
7. **Koo BW, Na HS, Park SH, Bang S, Shin HJ.** Comparison of the safety and efficacy of Remimazolam and Propofol for sedation in adults undergoing colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)* 2025;61(4):646.
8. **Lewis K, Balas MC, Stollings JL, McNett M, Girard TD, Chanques G, et al.** A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2025;53(3):e711-e727.
9. **Sidhu R, Turnbull D, Haboubi H, Leeds JS, Healey C, Hebbar S, et al.** British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2024;73(2):219-245.

10. **Van den Bersselaar LR, Heytens L, Silva HCA, Reimann J, Tasca G, Díaz-Cambronero Ó, et al.** European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. *Eur J Neurol* 2022;29(12):3486-3507.
11. **Zhou Y, Zhao C, Tang YX, Liu JT.** Efficacy and safety of Remimazolam in bronchoscopic sedation: a meta-analysis. *World J Clin Cases* 2024;12(6):1120-1129.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>



**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2025-B-367-z

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	AWMF Institut für Medizinisches Wissensmanagement  Karl-von-Frisch-Str. 2 35043 Marburg
Datum der Erstellung	20. Januar 2026

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Prozedurale Sedierung bei Erwachsenen.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die prozedurale Sedierung ist integraler Bestandteil vieler Interventionen und wird sowohl im stationären, ambulanten und intensivmedizinischen Setting durchgeführt. Sie dient dazu Rahmenbedingungen zu schaffen, dass diagnostische oder therapeutische Maßnahmen (z.B. Endoskopien, Herzkatheteruntersuchungen, Punktionen, Biopsien) bei Patienten so durchgeführt werden können, sodass diese toleriert werden, bestmögliche Untersuchungsbedingungen geschaffen werden und es gleichzeitig nicht zu einer Beeinträchtigung der Vitalfunktionen kommt, die den Patienten gefährden. Dementsprechend braucht auch die prozedurale Sedierung Rahmenbedingungen, die apparative und personelle Voraussetzungen betreffen.
Die Sedierungstiefe der prozeduralen Sedierung reicht grundsätzlich von einer reinen Anxiolyse beim wachen Patienten bis zu einer tiefen Sedierung, bzw. Allgemeinanästhesie, die eine Unterstützung von Atemweg, Beatmung und Kreislauf verlangt. Bei allen Patienten, die sedierende und/oder analgetisch wirksame Substanzen erhalten, können dosis- und substanzabhängig sehr unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile auftreten. Behandlungsstandard für eine prozedurale Sedierung ist die leichte bis moderate Sedierung. Dies bedeutet der Patient ist auf laute Ansprache oder taktilen Stimulus erweckbar und die Schutzreflexe und Atmung sind unbeeinträchtigt.
Grundsätzlich sind Übergänge zwischen einer adäquaten Sedierungstiefe und einer zu tiefen Sedierung fließend und es kann auch unerwartet eine vitale Bedrohung, wie eine Atemdepression auftreten, eine die unmittelbare Behandlung erfordert und nicht lösbar ist, in dem man die Infusion der sedierend wirkenden Medikament beendet.

Um eine adäquate Patientensicherheit zu gewährleisten, müssen alle Patienten zwingend kontinuierlich überwacht werden mit einem sog. Basismonitoring bestehend aus Sauerstoffsättigung, Blutdruck und einem EKG. Zudem müssen alle apparativen Maßnahmen zur Herz-Lungen-Wiederbelebung und zur Stabilisierung von Organfunktionen bereitstehen.

Bei der prozeduralen Sedierung ist sicherzustellen, dass während der gesamten Intervention ein hierfür qualifizierter Arzt sowie geschultes nichtärztliches Assistenzpersonal kontinuierlich anwesend sind, d.h. eine dauerhafte ärztliche Anwesenheit ist der evidenz- und konsensusbasierte Behandlungsstandard. Es soll eine Person ausschließlich für die Durchführung, Überwachung und Dokumentation der Sedierung zuständig sein (1,2).

Besonderheit ist die durch einen Facharzt für Anästhesiologie durchgeführte prozedurale Sedierung, wo dieser Teil vom Anästhesiologen verantwortet wird. Für den Fall einer Beeinträchtigung der Vitalfunktionen oder anderer relevanter Komplikationen ist gemäß der interdisziplinären Leitlinie für kardiologische, prozedurale Sedierung sicherzustellen, dass unverzüglich ein weiterer, in der Notfall- und Intensivmedizin erfahrener Arzt verfügbar ist, der die Steuerung der Analgosedierung sowie das Komplikations- und Notfallmanagement übernehmen kann. Es ist in interdisziplinären Leitlinien festgelegt, dass sofern ein Arzt Intervention und Sedierung durchführt, er für beide Verfahren die Verantwortung trägt. Auch für die Überwachung und ggf. Wiederherstellung der Vitalfunktion. Es ist in allen den Verfassern bekannten Leitlinien geregelt, dass der zuständige Arzt die Delegationsverantwortung für das Assistenzpersonal trägt (1,2).

Im Jahr 2010 haben DGAI/BDA empfohlen, dass bei tiefer Sedierung ein zweiter, intensivmedizinisch erfahrener Arzt vor Ort sein muss. Der verantwortliche Arzt muss in der Lage sein, Störungen der Vitalparameter zu erkennen und nach Facharztstandard zu behandeln. Die S3-Leitlinie zur prozeduralen Sedierung in der Endoskopie sieht vor, dass bei Patienten mit höherem Risikoprofil das Hinzuziehen eines Anästhesisten geprüft werden soll. (2) Insbesondere sind der Stand-by-Funktion des Anästhesisten, den Einlassungen zur Ärztlichen Kernkompetenz und Delegationsfähigkeit sowie den Mindestanforderungen eines (potentiell) anästhesiologischen Arbeitsplatzes Rechnung zu tragen. (3)

Behandlungsstandard ist die Nutzung eines Monosedativums mit vor allem sedierendem Effekt mit dem Ziel einer flachen bis moderaten Sedierung unter Erhalt der Schutzreflexe und Spontanatmung. Auch wenn grundsätzlich viele Substanzen in Frage kommen, sind in der Praxis fast ausschließlich Benzodiazepine und Propofol in Verwendung. (2)

Die Propofolsedierung erfolgt in der Praxis typischerweise als Non-anaesthesiologist-administered propofol sedation (NAPS), wobei diese Praxis grundsätzlich Gegenstand kritischer Diskussionen ist. (4,5) Grund für die Kontroverse ist, dass Propofol (ein flüchtiger Agonist am GABA-Rezeptor) zwar eine für Patienten angenehme Sedierung bewirkt und in der Praxis sehr anwenderfreundlich ist, gleichzeitig aber eine begrenzte therapeutische Breite hat und potentiell mit Atemdepressionen sowie erheblichen kardozirkulatorischen

Nebenwirkungen vergesellschaftet sein kann. Diese können lebensbedrohlich sein. (AWMF 001/012) Ausdruck der Kontroverse ist die bestehende Ablehnung der Petition des American College of Gastroenterology durch die oberste US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 2010. (6) Das ACG hatte eine Lockerung der Anwendungsvorgaben für Propofol gefordert. Diese wurde durch die FDA ausdrücklich abgelehnt und die bestehende Warnung belassen, wonach Propofol bei Allgemeinanästhesie oder „Monitored Anesthesia Care“ ausschließlich durch in der Allgemeinanästhesie ausgebildetes Personal und unabhängig vom diagnostischen Eingriff zu verabreichen ist. Die FDA begründete dies mit den erheblichen, substanzimmanenten Risiken von Propofol und stellte fest, dass die vorgelegte Evidenz keine Absenkung der Sicherheitsanforderungen rechtfertigt. Die FDA betonte zudem, dass mögliche Mehrkosten angesichts der Patientensicherheit gerechtfertigt seien und die Regelung weder unangemessen restriktiv noch fachlich unbegründet ist.

Als Alternative kommen Benzodiazepine, insbesondere Midazolam, zur Anwendung. Benzodiazepine sind ebenfalls Agonisten am GABA-Rezeptor, haben allerdings im Vergleich zu Propofol eine größere therapeutische Breite, die kardiovaskuläre Stabilität der Patienten ist höher, die Wirkungszeit allerdings länger und dosis- und substanzabhängig auch die Erholungszeit länger. Überdies sind sie in der Intensivmedizin ein Risikofaktor für ein Delir. (7) Das in Deutschland neu verfügbare Remimazolam ist ein kurzwirksames, intravenös appliziertes Benzodiazepin, das seit 2020 für die prozedurale Sedierung und Allgemeinanästhesie zugelassen ist. (8) Aufgrund seines raschen Wirkungseintritts, der kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit und des organunabhängigen Abbaus durch unspezifische Esterasen weist Remimazolam ein im Vergleich zu Propofol günstigeres hämodynamisches und respiratorisches Sicherheitsprofil auf. Gleichwohl handelt es sich um ein zentral wirksames Sedativum mit potenzieller Beeinträchtigung der Schutzreflexe, sodass auch bei Remimazolam eine kontinuierliche Überwachung sowie die jederzeitige Verfügbarkeit von Expertise im Atemwegs- und Notfallmanagement erforderlich bleiben; die pharmakologische Reversibilität aller Benzodiazepine durch Flumazenil ersetzt dabei nicht die strukturellen und personellen Sicherheitsanforderungen.

Betrachtet man die aktuellsten Daten zum Vergleich von Propofol, Remimazolam und dem in Deutschland nicht zugelassene Ciprofol, welches dem Propofol ähnlich ist aber ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen soll, dann ist Remimazolam insbesondere für Patienten mit höherem kardiovaskulären Risikoprofil eine Alternative zu Propofol, da es weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei ähnlicher Erholungszeit aufweist. Auf Ciprofol wird wegen der fehlenden Verfügbarkeit und Zulassung nicht eingegangen. (9)

Prinzipiell ist der Zusatz von Opioiden, Ketamin, inhalativen Anästhetika (insbesondere Lachgas) möglich und wird in der Leitlinie thematisiert, allerdings in der Praxis außerhalb der Analgosedierung durch Anästhesiologen mit entsprechendem fachärztlichen Standard nicht üblich. (2) Der Einsatz von Midazolam und Ketamin ist in der Notfallmedizin wegen der hohen Anwendersicherheit empfohlen und üblich. (10) Die Nutzung von Remifentanyl in niedriger Dosis in Kombination mit Propofol kann die Propofoldosis verringern, allerdings bedarf es hier der differenzierten Steuerung, um die additiven Effekte der respiratorischen Depression zu kontrollieren. Die Nutzung von Dexmedetomidin kann für

die Prozedurale Sedierung erwogen werden, ist aber ebenso die Ausnahme und bedarf spezifischer Indikationen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, es gibt Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in den Indikationen, die regelhaft berücksichtigt werden und auch Teil der Leitlinien sind.

Die Behandlungsentscheidungen können grundsätzlich in **prädisponierende**, patientenseitige **Risikofaktoren** wie kardiovaskuläre Vorerkrankungen, respiratorische Vorerkrankungen, metabolische Vorerkrankungen, Gebrechlichkeit, Alter, ASA-Klassifikation und **die prozeduralen Risikofaktoren** (solche, die durch die Prozedur bedingt sind) wie beispielsweise die Art der Intervention, die Zugänglichkeit des Atemweges, das Risiko für Blutungen oder ähnliche Komplikationen bedingt sein. Die Kriterien müssen geprüft werden, um das richtige Verfahren zu wählen und die Entscheidung für den Modus einer prozeduralen Sedierung unterliegt immer einer gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei komplexen Fällen wird daher in den einschlägigen Leitlinien empfohlen einen Anästhesiologen hinzuzuziehen.

**Grundsätzliche Entscheidung** für oder gegen eine prozedurale Sedierung. Grundsätzlich kann die Entscheidung zugunsten einer Allgemeinanästhesie mit Atemwegssicherung die klinisch indizierte sein, wenn das Risikoprofil des Patienten (z.B. schwieriger Atemweg, Notwendigkeit der kontrollierten Beatmung) eine Sicherung des Atemweges erfordert. Die Allgemeinanästhesie wird entsprechend immer durch einen Anästhesisten durchgeführt. Besonders vorsichtig sind Vergleichsstudien zwischen prozeduraler und Allgemeinanästhesie zu interpretieren, da bei perkutanen Hochrisikoverfahren häufig die vom Anästhesisten gesteuerte prozedurale Sedierung mit einer Allgemeinanästhesie verglichen wurde. (11, 12)

Ist eine prozedurale Sedierung möglich, so erfolgt die **Auswahl der Substanzen** vor allem individualisiert und auf den Patienten und die Prozedur abgestimmt. Bei schmerzhaften Prozeduren empfiehlt sich die Kombination der Sedativa mit einem Analgetikum, bei weniger schmerzhaften Prozeduren (z.B. Endoskopien) ist die Gabe eines Monosedativums ausreichend. Stand in Deutschland ist die Nutzung von Propofol. Durch die Verfügbarkeit von Remimazolam steht jetzt ein laut Studienergebnissen kardiovaskulär stabileres, kurz wirksames Benzodiazepin zur Verfügung, welches für diese Indikation prinzipiell nutzbar ist. Bei Patienten mit Erkrankungen des Respirationstrakts und labilem Atemweg kann Dexmedetomidin erwogen werden.

Das **Monitoring** umfasst immer das Basismonitoring. In ausgewählten Fällen (z.B. Patienten mit schweren Herzvorerkrankungen) kann es notwendig sein, das Monitoring um invasive Verfahren zu erweitern, wie die invasive Blutdruckmessung oder eine CO<sub>2</sub>-Messung (Kapnographie). Insbesondere bei multimorbiden Patienten ist die Kapnographie ein sinnvolles Instrument um Apnoen und Hypoventilation noch vor einem etwaigen Abfall der Sauerstoffsättigung zu detektieren.

## Referenzliste:

- 1.) Tilz RR, Busch S, Chun KRJ, Frerker C, Gaede L, Steven D et al: Analgosedierung in der Kardiologie: Konsensuspapier der DGK und DGAI 2024. *Anästh Intensivmed* 2024;65:13-150. DOI: 10.19224/ai2024.137
- 2.) Wehrmann T, Riphaut A, Eckardt AJ, Klare P, Kopp I, von Delius S, Rosien U, Tonner PH; Collaborators. Aktualisierte S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2023 Sep;61(9):1246-1301. German. doi: 10.1055/a-2124-5333. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37678315.
- 3.) Escia F, Beck G, Becke-Jakob K, Bürkle H, Deja M, Hofer H, et al. Mindestanforderungen zur apparativen Ausstattung des anästhesiologischen Arbeitsplatzes. *Anästh Intensivmed.* 2025;66:X1–X7. doi:10.19224/ai2025.X001
- 4.) Patel J, Fang J, Taylor LJ, Adler DG, Gawron AJ. Safety and efficacy of non-anesthesiologist administration of propofol sedation during esophagogastroduodenoscopy in the intensive care unit. *Endosc Int Open.* 2019 Apr;7(4):E625-E629. doi: 10.1055/a-0829-6284. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30993168; PMCID: PMC6461546.
- 5.) Dumonceau JM. Non-anesthesiologist-administered propofol: where do we stand? *Endosc Int Open.* 2019 Apr;7(4):E630-E632. doi: 10.1055/a-0832-1967. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30994111; PMCID: PMC6461548.
- 6.) <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2010/08/fda-upholds-asa-stance-on-safe-use-of-propofol>, access: 20-01-2026
- 7.) Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PM, van der Kooi AW, Ong DS, Cremer OL, Groenwold RH, Slooter AJ. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2015 Dec;41(12):2130-7. doi: 10.1007/s00134-015-4063-z. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26404392.
- 8.) Department of Health and Human Services, Petition denial for request for removal of warning of labeling for Diprivan (propofol). Docket no FDA-2005-P- 0059. 2010
- 9.) Zhou S, Yu S, Bi Y, Tian Z, Pan R, Yan T, Deng J, Xu A. The safety and efficacy of remimazolam, ciprofol, and propofol anesthesia in endoscopy: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2025 May 8;25(1):230. doi: 10.1186/s12871-025-03108-9. PMID: 40340730; PMCID: PMC12060368.
- 10.) Michael M, Hossfeld B, Häske D, Bohn A, Bernhard M: Analgesie, Sedierung und Anästhesie in der Notfallmedizin. *Anästh Intensivmed* 2020;61:051–065. DOI: 10.19224/ai2020.051
- 11.) Patel S, Deng J, Zubair A, Heybati K, Heybati S, Chang O, Abbas U, Tahir U, Ramaraju HB, Wong CY, Dhivagaran T, Rayner D, Krever M, Woelber T, Kowlgi GN, Ramakrishna H. Sedation Versus General Anesthesia for Ablation of Ventricular Arrhythmias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Card Anaesth.* 2025 Apr 1;28(2):119-127. doi: 10.4103/aca.aca\_229\_24. Epub 2025 Apr 16. PMID: 40237657; PMCID: PMC12058075.

12.) Fan B, Qiu LQ, Zhang LC, Li Q, Lu B, Chen GY. General anesthesia vs. conscious sedation and local anesthesia for endovascular treatment in patients with posterior circulation acute ischemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024 Jan;33(1):107471. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107471. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37966095.