

Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version

Abstract

In 2010, under the guidance of the DGAI (German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine) and DIVI (German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine), twelve German medical societies published the “Evidence- and Consensus-based Guidelines on the Management of Analgesia, Sedation and Delirium in Intensive Care”. Since then, several new studies and publications have considerably increased the body of evidence, including the new recommendations from the American College of Critical Care Medicine (ACCM) in conjunction with Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) from 2013. For this update, a major restructuring and extension of the guidelines were needed in order to cover new aspects of treatment, such as sleep and anxiety management. The literature was systematically searched and evaluated using the criteria of the Oxford Center of Evidence Based Medicine. The body of evidence used to formulate these recommendations was reviewed and approved by representatives of 17 national societies. Three grades of recommendation were used as follows: Grade “A” (strong recommendation), Grade “B” (recommendation) and Grade “O” (open recommendation). The result is a comprehensive, interdisciplinary, evidence and consensus-based set of level 3 guidelines. This publication was designed for all ICU professionals, and takes into account all critically ill patient populations. It represents a guide to symptom-oriented prevention, diagnosis, and treatment of delirium, anxiety, stress, and protocol-based analgesia, sedation, and sleep-management in intensive care medicine.

Keywords: guideline, evidence, analgesia, sedation, delirium, anxiety, stress, sleep, monitoring, treatment, intensive care, critical care, Germany

DAS-Taskforce 2015:

Ralf Baron¹
 Andreas Binder¹
 Rolf Biniek¹
 Stephan Braune²
 Hartmut Buerkle³
 Peter Dall⁴
 Sueha Demirakca⁵
 Rahel Eckardt⁶
 Verena Eggers³
 Ingolf Eichler⁷
 Ingo Fietze⁸
 Stephan Freys⁹
 Andreas Fründ¹⁰
 Lars Garten⁵
 Bernhard Gohrbandt⁷
 Irene Harth⁵
 Wolfgang Hartl⁹
 Hans-Jürgen Heppner⁶
 Johannes Horter³
 Ralf Huth⁵
 Uwe Janssens²
 Christine Jungk¹¹
 Kristin Maria Kaeuper¹²
 Paul Kessler³
 Stefan Kleinschmidt³
 Matthias Kochanek¹³
 Matthias Kumpf⁵
 Andreas Meiser³
 Anika Mueller³
 Maritta Orth⁸
 Christian Putensen³
 Bernd Roth⁵
 Michael Schaefer¹⁴
 Rainhild Schaefer¹²

Peter Schellongowski¹³
Monika Schindler⁵
Reinhard Schmitt¹⁵
Jens Scholz³
Stefan Schroeder¹⁶
**Gerhard
Schwarzmann¹⁵**
Claudia Spies³
Robert Stingle¹
Peter Tonner³
Uwe Trieschmann³
Michael Tryba³
Frank Wappler³
Christian Waydhas¹⁷
Bjoern Weiss³
Guido Weisshaar⁵

- 1 German Society of Neurology (DGN)
- 2 German Society of Internal Medicine Intensive Care (DGIIN)
- 3 German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI)
- 4 German Society of Gynecology & Obstetrics (DGGG)
- 5 German Society of Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI)
- 6 German Society of Geriatrics (DGG)
- 7 German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG)
- 8 German Sleep Society (DGSM)
- 9 German Society of Surgery (DGCH)
- 10 German Association for Physiotherapy (ZVK)
- 11 German Society of Neurosurgery (DGNC)
- 12 German Society of Midwifery Science (DGHWi)
- 13 German Society of Haematology and Oncology (DGHO)

- 14 German Pain Society (DGSS)
- 15 German Society for Specialised Nursing and Allied Health Professions (DGF)
- 16 German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics (DGPPN)
- 17 German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI)

Introduction

In 2010, twelve German medical societies published the *Evidence- and Consensus-based Guidelines on the Management of Analgesia, Sedation and Delirium*. Since this publication, the body of evidence in the field has increased considerably. Several new studies and publications, including the new recommendations from the American College of Critical Care Medicine (ACCM) in conjunction with Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) in 2013, make a substantial actualization of the German guidelines necessary. This update not only accounts for new evidence, but also contains a major restructuring and extension of the guidelines to cover new aspects of treatment, such as sleep and anxiety management.

This new version aims to provide practical guidance for the symptom-based prevention, diagnostics and therapy of delirium, anxiety, and agitation, as well as for the protocol-based analgesia, sedation, and sleep management during critical illness. Under the guidance of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI) and German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI), this is one of the most comprehensive guidelines worldwide, being developed and approved by 17 national societies.

These guidelines were developed for all professions working in the intensive care unit (ICU), and its recommendations encompass critically ill patients of all age groups and severity of illness, regardless of comorbidities. Delirium and coma are the most common manifestations of acute brain dysfunction during critical illness. Pain, stress, and a disruption of the sleep-wake-cycle are typical symptoms observed during ICU treatment, all of which can lead to delirium and impair outcome. An early management of these symptoms improves recovery and long-term outcome, while reducing post-intensive-care-unit-syndrome (PICS) and mortality. The basic principle follows an “early goal directed therapy” (EGDT) with immediate

and evidence-based targets for treatment, the assessment of the clinical situation with validated instruments, and the goal-directed pharmacological therapy. These measures are to be accompanied by non-pharmacological interventions aimed at prevention and treatment.

The critically ill patient should be awake and alert, without pain, anxiety, or delirium. Ultimately, this allows the patient to actively participate in their treatment and recovery.

The term “sedation” was left in the title intentionally: the indication and conduction of sedation require special attention in order not to harm the patient through oversedation, as this has been proven to negatively affect patient outcome. In the interest of the patients, the use of sedatives and analgesics must therefore be very carefully considered. The patient must be allowed to be as alert and oriented as possible, so that they may partake in the therapy and convalescence process, as evidence shows is feasible, practical, and safe.

Methods

This guideline has the highest development credentials, S3, indicating that it is both evidence- and consensus based. The guideline task-force consisted of 49 voting members nominated by 17 participating national societies. These members formed work groups that identified main clinical issues and framed key-questions to be addressed. Should previous versions of the guideline not /no longer provide satisfactory resolutions to the selected topics, search strategies were developed to address the subject. The resulting recommendations were then collected in an early version and further discussed within the groups. The members interacted with each other via consensus-conferences, email, fax, or mail. Communication was managed by a coordinating group consisting of 4 members, as well as the chairing societies. A systematic literature search was performed by a special team under the supervision of an epidemiologist. Finally, the evalu-

ation process was done by the individual working groups, which also set the level-of-evidence (LoE). All searches were performed between April and May of 2014. When necessary, new evidence was integrated manually. The LoE was determined, as in the previous version of the guideline, using the Oxford System [1]. The overview tables allow to identification the evidence for each individual manuscript. Literature was accessible for all task-force members. The specific search strategies, searched terms, inclusion and exclusion criteria, as well as exact time frames, are all detailed in the methodological report. Sources were electronic databases (Medline[®]), guideline networks, and (manually) abstracts and congress-publications. In order to identify “grey literature”, all task-force members were asked to search for publications outside Medline and Embase and include relevant entries to the literature-data-base. Systematic guideline searches were conducted within the AWMF-registry (<http://www.awmf.org/leitlinien.html>) and the Guidelines International Network (G-I-N) (<http://www.g-i-n.net>). In line with the AWMF-guideline developer manual, a consensus-based decision was used to assess whether recommendations from other guidelines could be adapted. Cultural adaptations were adopted in accordance with recommendations from the *ADAPTE-Collaboration* [2].

Voting only took place following a full disclosure of potential conflicts of interest by the task-force members. The conflict of interest forms were stored centrally, and all task-force members declaring a conflict of interest were required to abstain from voting in the corresponding issues. This was consented in the task-force before the voting process. The voting-process itself was conducted during consensus-conferences, under the supervision of an independent observer from the AWMF. Alternatively, members could vote using an online DELPHI, as published and recommended in the AWMF-guideline developer manual. The used grades of recommendation (GoR) were A = strong recommendation (we recommend/one shall), B = recommendation (we suggest/one should), and O = open recommendation (one might consider) for or against any specific intervention. Significant deviations between LoE and GoR were generally possible if a member of the group requested upgrading or downgrading of a recommendation (e.g. due to ethical relevance or lack of research-possibilities). Expert opinions and consensus-based decisions were only allowed when the resolutions were highly relevant for clinical routine and there was lack of available evidence.

The guideline was reviewed and approved by 17 scientific societies. Reviewers were all independent peers.

All procedures are in adherence to the actualization protocol. The next regular update of the guideline is scheduled for 2018, although earlier modifications are permitted should significant new evidence arise.

Management of delirium, analgesia, and sedation in adult intensive care

Risk and prevention of ICU related delirium

Pain, stress, anxiety, and a disrupted sleep-wake cycle are common symptoms that occur in critically ill patients that increase the risk for ICU related delirium [3]. Delirium is one of the most common manifestations of cerebral dysfunction in critically ill patients, which affects not only short-term recovery (in terms of prolonged ventilation and length of stay, as well as increased mortality) [4], [5], [6], but also leads to cognitive long-term impairment, posttraumatic stress disorders (PTSD), and reduced quality of life [7]. These entities are part of the Post Intensive Care Unit Syndrome (PICS) that has been recently described in ICU survivors.

Aside from managing the risk factors, several effective pharmacological and non-pharmacological prevention strategies can be used to prevent or treat ICU delirium. In addition to baseline factors, the risk for delirium also comprises treatment associated factors, as well as psychological, social, and iatrogenic aspects [8].

The presence or development of risk factors for delirium shall be closely evaluated in order to ensure the prompt introduction of preventive measures. The non-pharmacological measures were shown to be particularly effective in the prevention of delirium, and shall therefore be implemented for all critically ill patients.

The excessive use of sedation shall be avoided, since a deep sedation were shown to deteriorate the clinical outcome [9]. A pharmacological prevention is to be reserved only for patients at high risk for delirium, and is not generally recommended (Table 1–3).

[All the tables are displayed following the (English) version of the article.]

Monitoring of analgesia, sedation, delirium, anxiety, stress, and sleep

A basic concept of patient-oriented therapy in intensive-care is the definition of a patient-specific treatment goal, and the frequent assessment of the current status in order to promptly introduce or adjust interventions (Goal Directed Therapy). The definition and monitoring of treatment goals must be symptom-oriented, using validated scores and instruments. The use of such validated methods has a major impact on treatment: the systematic evaluation of pain, sedation, and delirium can significantly improve treatment of pain, reduce nosocomial infections, decrease duration of mechanical ventilation and hospitalization, as well as reduce mortality [10], [11].

Therefore, it should be a standard in all ICUs to define goals, measure, and document the current state of analgesia, sedation, and delirium once per shift (usually every

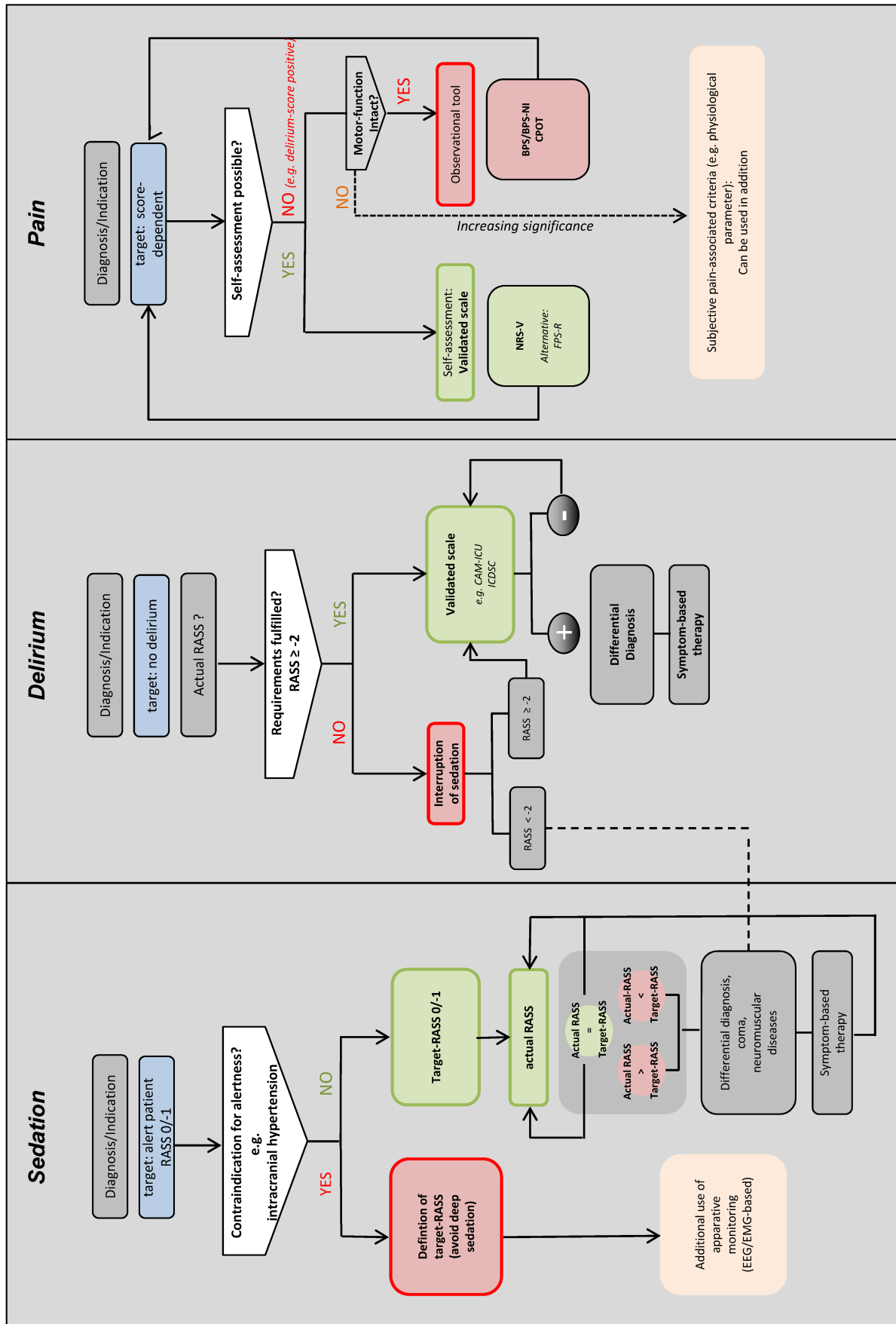


Figure 1: Algorithm for monitoring of sedation, delirium, and pain in adult patients

RASS: Richmond Agitation, Sedation Scale; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; ICDS-C: Intensive Care Delirium Screening Checklist; BPS: Behavioral Pain Scale; BPS-NI: Behavioral Pain Scale, not intubated; CPOT: Critical Care Pain Observation Tool; FPS-R: Faces Pain Scale, revised

8 hours) with a validated clinical scores and instruments (Figure 1).

The evaluation of anxiety with a validated scale is desirable, since anxiety is often not properly estimated, and thus not properly treated. There are short versions of standard psychological measurement instruments available (State-Trait Anxiety Inventory, state subscale [STAI-s], Brief Symptom Inventory Anxiety, subscale [BSI-A]) that allow a valid and reliable assessment of anxiety. From pain assessment, we know that one-dimensional self-assessment scales have proven to be especially practical to measure therapeutic needs and therapeutic response. From pain assessment studies, it is clear that the use one-dimensional self-assessment scales are particularly useful in evaluating the therapeutic needs and therapeutic response. Studies on anxiety show that similar scales (for example linear Visual Analogue Scale and the Faces Anxiety Scale) are also suitable to measure anxiety with good diagnostic validity [12]. Further studies are needed to clarify whether the controllability of anxiolysis can also be monitored with these scales.

Stress and disturbances of the sleep-wake cycle are further syndromes in ICU-patients that not only negatively affect recovery, but also constitute risk factors for serious complications. Nevertheless, there are currently no validated routine instrument for measuring stress and sleep, and the sole subjective assessment of vital signs by the ICU personnel is not suitable to monitor stress in critically ill patients [13]. Regarding the sleep-wake cycle of ICU patients, not only is there a lack of suitable monitoring procedures that can be routinely used, but also no valid evaluation of sleep stages in critically ill subjects [14] (Table 4–9).

Treatment concepts

See Figure 2.

Non-pharmacological concepts

See Table 10.

Analgesia

ICU-patients require an individualized pain management. Pain exerts considerable negative effects on recovery and is one of the most commonly reported stressors for ICU-patients. Therefore, a sufficient analgesia in all ICU patients – regardless of indication of sedation – should be ensured, and potentially painful procedures should be met with a preventive analgesic approach. In the ICU, the analgesia regimen is usually opioid based [15], [16], [17], [18], as the risk-benefit profile of non-opioid analgesics is still a matter of scientific discussion (low analgesic potential, but considerable side effects).

A combination with regional analgesia can be used [19], and a patient-controlled analgesia is recommended as soon as the patient is sufficiently awake (RASS 0/-1 and no delirium) [20] (Table 11).

Sedation

The current evidence reveals that a measurable sedation should always be avoided, as long as there is no mandatory clinical indication for sedation [21], [22]. A deep sedation, also within the first 48 hours, is associated with increased mortality, prolonged mechanical ventilation, prolonged ICU-LOS, and hospitalization [23], [24], [25], [26]. Aside from specific indications (e.g. surgical indications, signs of increased intracranial pressure with impending herniation, or reduction of oxygen consumption in case of imminent hypoxia), the treatment goal should be an alert, cooperative patient who can tolerate the required interventions (RASS 0/-1). It is fundamental to achieve an adequate analgesia, which is accompanied by a specific treatment of possible symptoms, such as hallucinations, stress, and anxiety [27], [28], [29]. A recent systematic review revealed a decreased importance of daily sedation interruptions (DSIs), which is no longer considered superior to protocol-driven management of sedation [30]. The goal for light sedation should be set as early as possible, as the first 48 hours of sedation predict long-term outcome. Sedation should follow the principles of an “early goal directed therapy” with target-RASS 0/-1 (Table 12).

Moderate or deep sedation

If the indication for a deep sedation is provided, the target RASS and the time of the next re-evaluation must be defined. Sedation should be performed with a combination of hypnotic and analgesic agents, whereas the choice of hypnotic agent should be appropriate to level of sedation and controllability desired. Aside from propofol and benzodiazepines, volatile anesthetics are also feasible options. In the absence of contraindications, DSI protocol (e.g., Spontaneous Awakening Trial, SAT) and Spontaneous Breathing Trials (SBT) should be carried out daily in patients with RASS ≤ -2 [31] (Table 13).

Symptom oriented sedative therapy

Aside from pain, the most common symptoms of critically ill patients are stress, anxiety, agitation, psychotic symptoms, and sleep disturbances, all of which require a targeted, symptom-oriented therapy. In addition to non-pharmacological strategies and a causal treatment, a pharmacological therapy may be necessary to control the symptoms. Alpha-2-agonists are available for stress-reduction and treatment of vegetative symptoms, and benzodiazepines can be used for anxiolysis (Table 14).

Pharmacological therapy of delirium

Preventive measures for delirium are both safe and effective [32]. If delirium does occur, it should be treated promptly and symptomatically. The treatment of psychotic symptoms (with or without delirium) may include low-dose neuroleptics [33]. In addition, the use of alpha-2

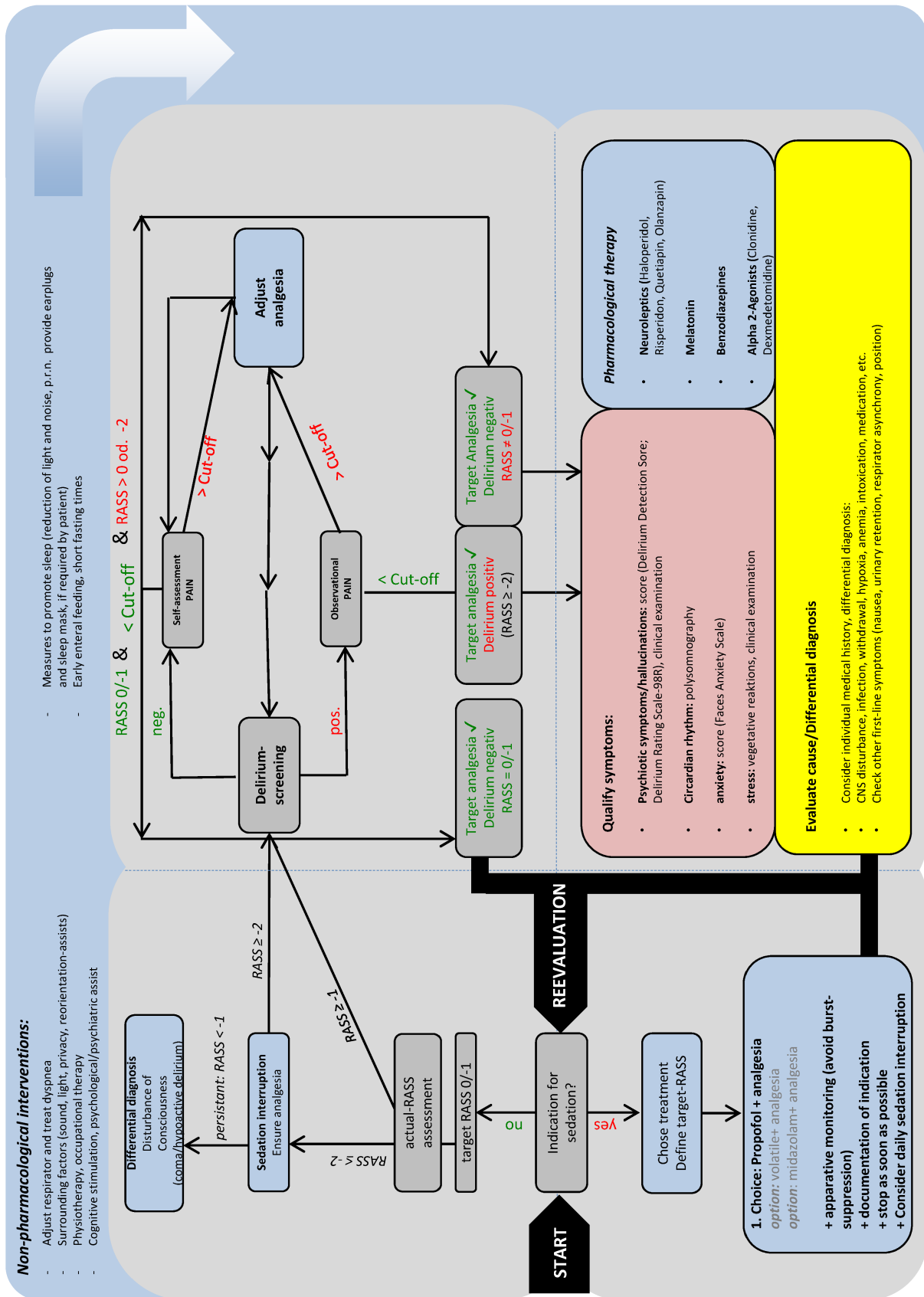


Figure 2: Symptom-based therapy and reduction of delirium, anxiety, stress, and protocol-based analgesia, sedation, and sleep-management in intensive care medicine

Algorithm that focuses on a possible holistic management for adult critically ill patients. RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale. Other scores (delirium, analgesia: observational/self-assessment), please, s.f. addendum at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>.

agonists is also suitable for a symptom-orientated therapy of delirium [34], [35]. A special situation is the alcohol withdrawal delirium in the ICU, for which long-acting benzodiazepines should be considered [36] (Table 15).

Weaning from mechanical ventilation

The new German S2k-Guidelines on “Prolonged Weaning” AWMF (020/015) provides recommendations regarding weaning from mechanical ventilation [37]. The management of analgesia, sedation, and delirium influence the weaning process significantly [38]. In order to start weaning as early as possible, it is useful to combine sedation and weaning protocols (Table 16).

Treatment with neuromuscular blocking agents (NMBA)

There is no indication for a general use of a neuromuscular blockade during intensive care treatment. During neuromuscular blockade, patients cannot be awake, actively participate in their recovery, nor benefit from physiotherapy. When there is a specific indication for NMBAs, adequate analgesia and sedation should be provided [39]. Furthermore, the depth of blockade should be monitored [40], and the duration should be kept as short as possible (Table 17).

Intra- and inter- hospital transports

Especially during intra- and inter-hospital transports, movements or changes in the position of the patient are potentially painful events. Therefore, a symptomatic therapy should be continued and possibly adjusted during a transport [41]. An inadequate sedation (over- and under-sedation) should be avoided at all times, as this can lead to an acute deterioration of neurological and cardiovascular parameters (Table 18).

Analgesia, sedation, and delirium management in special patients

Pregnant and breastfeeding women in the ICU

The pharmacotherapy of pregnant and breastfeeding patients in the ICU is particularly challenging, as it must account for the effects of the drugs on the unborn or breast-fed child. Due to the lack of randomized-controlled trials, there is little evidence for pharmacotherapy of pregnant or breastfeeding women. Should there be an indication for opioids or sedatives during these periods, an adequate monitoring of the child is obligatory (Table 19).

End-of-life care

Impending death is a period that can be severely influenced by anxiety, stress, and pain. Dying patients require the same patient-centred care as other ICU patients. Frequent monitoring and sufficient pharmacotherapy should ensure the patient is free of discomfort, even if this leads to an acceleration of the dying process [42]. This guideline should be used and evaluated in the light and in-line with the “guideline of limitations to intensive care treatment” [43] and the “basic principles for medical palliative care”, published by the German Medical Association [44] (Table 20).

Patients with severe burn injury

Severe burn injuries lead to strong pain, possible hyperalgesia, as well as a prolonged hospitalization. Aside from an adequate basic level of analgesia, additional analgesics (local and systemic) and/or procedural sedation may be necessary when performing various procedures (e.g. dressing changes). There are multimodal concepts for the use of analgesics, adjuvants, and non-pharmacological strategies regarding pain management in patients with severe burns [45]. Especially for analgesia and sedation of burn-injured children, the use of standardized protocols and training programs should be used [46] (Table 21–22).

Multiple trauma patients

The German AWMF-guideline registered under 012/019 provides recommendations regarding patients with multiple trauma [47]. There is no evidence for a clear superiority of a particular drug for analgesia in severely injured patients. Opioids (morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil), ketamine [48] (s-enantiomer, racemate), and adjuvant alpha-2-agonists (clonidine) are used routinely in the clinic. Due to an increased risk for adrenal insufficiency and numerous alternatives, etomidate should no longer be used for procedural sedation, and is no longer recommended in trauma patients. Nevertheless, there is no evidence that the administration of etomidate has long-term effects on outcome [47], [49] (Table 23).

Patients with intracranial hypertension

A main focus of the intensive care management of patients with severe traumatic brain injury is the reduction of secondary damage. Although there is little evidence that sedation directly lowers intra-cranial-pressure (ICP), the acute treatment of patients with elevated ICP starts with a deep sedation (RASS-5). There are no validated monitoring systems for this patient subgroup, so the general scores and monitoring instruments are used [50]. A frequent neurological examination is obligatory. The choice of sedatives should be in-line with recommendations made in the general part. An ideal analgesic/sedative for patients with elevated intracranial pressure should

decrease ICP while sustaining an adequate cerebral perfusion pressure, as well as maintain cerebral hemodynamics, including cerebral autoregulation. Additionally, it should reduce the cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂), have anticonvulsive and neuroprotective properties, and should allow short wake-up times for the assessment of patients after a brief infusion interruption [51] (Table 24).

Cardiac surgery

Fast-track concepts include a 2-hour sedation phase after uncomplicated cardiac surgery. In this setting, numerous analgesia and sedation protocols have proven to be advantageous [52], and fast-track strategies seem to reduce the incidence of postoperative delirium [53].

Delirium in cardiac surgical patients is associated with a higher mortality [54], so that a delirium screening with a validated tool – as generally recommended – is especially important [55], [56] (Table 25).

Patients on extracorporeal life support systems (ECLS)

There is a grey area regarding the level of sedation for patients on ECLS, where safety-aspects and the ability to positively influence recovery must be balanced. Patients on ECLS have numerous delirium risk-factors. Hyperactive delirium or agitation can be life-threatening for these patients, so that a consequent monitoring and a symptomatic therapy of stress, anxiety, delirium, pain, and insomnia is essential to safely achieve a target RASS of 0 [57], [58], [59], [60], [61] (Table 26).

Special positioning of patients

Positioning therapy is used for prophylaxis and treatment of respiratory dysfunctions [62], and requires an individual sedation target. Changes of the position frequently represent a challenge for the symptomatic treatment of anxiety, stress, and pain. Therefore, a symptom-orientated therapy should be adapted for changing demands during positioning therapy. Though a deep sedation may be indicated for patient repositioning, [63], [64], an excessive sedation should be avoided.

Analgesia, sedation, and delirium management in children

Monitoring

For the monitoring of analgesia, sedation, and delirium in children, there are validated monitoring scales that take developmental stage into account [65]. Also in the pediatric intensive care, adequate monitoring and individual therapy goals are essential for successful patient-oriented care (Table 27–29).

Generally, children aged ≥ 3 years are able to evaluate pain-levels. Even in children, a self-assessment of pain is superior to observational scales [66], and the *Faces Pain Scale-revised* has been well-established as a valid monitoring tool [67]. If children are unable to assess their pain, there are several age-appropriate observational pain assessment scales. However, both in very premature infants as well as in children and adolescents with neurocognitive impairment, those instruments have a limited value and tend to systematically underestimate pain [68], [69], [70].

Combined pain and distress sedation scales have been validated for the monitoring of sedation in children. For premature and full-term neonates, the *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale* (N-PASS) is available. For infants and toddlers, the *COMFORTneo Scale* and the *Comfort-B Scale* are available. Additionally, there are special scales for assessing opioid or sedative withdrawal following a continuous therapy.

Children can also suffer from delirium, and their symptoms are often misinterpreted. The pediatric critical care community has a need for a systematic delirium screening with validated tools [71], [72], [73], [74].

Treatment strategies in children

Critically ill children – like adults – require an individual pain therapy adapted to their current situation. This includes multimodal therapy strategies for opioids, non-opioids, and regional analgesia, as well as for local anesthetics, co-analgesics and non-pharmacological procedures (Table 30–33). When regarding analgesia in children, it is important to consider that pharmacokinetics and pharmacodynamics differ with age. Additional and supportive procedures for analgesia are also recommended for children. There are different non-pharmacological procedures available that can be used for co-analgesia, per example the administration of oral glucose, non-nutritive suction for neonates, or virtual reality for pediatric burn patients.

Children require sedation, sometimes continuously, in order to undergo certain diagnostic and therapeutic procedures. For sedation in children, special personnel and structural prerequisites are required. Oversedation should be avoided as always, and careful titration is required to keep dosages as low as possible.

There is still a high demand for research regarding pediatric delirium. In principle, it is essential to detect delirious symptoms as early as possible and identify and neutralize potential causes. Current evidence revealed a combination of psychological, social (presence of family, toys, pictures of home, normal day-night rhythm, etc.), and pharmacological interventions to be effective [75].

Analgesia, sedation, and delirium management in elderly patients

The “clinical age” is determined by the biological age, frailty, comorbidities, long-term medication, and external influences. The ageing of the cardiovascular, respiratory, renal, and nervous-systems lead to changes in pharmacodynamics and kinetics. The inherent age cannot be based on a chronological age alone (Table 34–35).

Elderly patients lack the resources to compensate for delirium-associated complications, thus a frequent and active screening for delirium is paramount. In principle, all monitoring instruments used for the adult patients may be used for elderly patients. To evaluate pain in patients with cognitive impairment or dementia, tools such as Faces Pain Scale, PAINAD-scale as well as the BESD-scale (German scale) are available.

Preventive measures such as reorientation, visual and hearing aids are especially indicated for elderly patients [76]. Regarding the treatment of delirium, a symptomatic treatment should consider the delirogenic effects of long-acting benzodiazepines [77], the cardiac side effects of neuroleptics, and the use of appropriately cautious dosages [78], [79], [80]. For the treatment of delirium, melatonin or melatonin-analogues should be considered at night to reduce the incidence and duration of delirium [81].

Economy, quality assurance and implementation of the guideline

In terms of quality assurance, management of analgesia, sedation and delirium in the ICU should be conducted according to guidelines and subject to a continuous quality verification [82].

This includes the regular training of personnel in the implementation of the guidelines [83]. Special consideration for regional characteristics and internal Standard Operating Procedures improved the integration of guideline recommendations [83]. As a follow-up to the surveys of 2002 and 2006, a current survey on the current implementation of the S3-guideline in clinical routine is being carried out and will be published. Before the next guideline update process, an additional survey will assess the level of implementation (Table 36).

Notes

Extended version of the guideline

The German extended version, patient version, and methodology report are available under <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>.

Authorship

DAS Taskforce 2015: The task-force members (authors) are listed in alphabetical order.

Chairing medical societies: German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI) and German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI) with 15 participating medical societies[§]. All societies or their executive boards consented on the final version of the guidelines.

1. German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI)
2. German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI)
3. German Society of Surgery (DGCH)[§]
4. German Society for Specialised Nursing and Allied Health Professions (DGF)[§]
5. German Society of Geriatrics (DGG)[§]
6. German Society for Gynecology & Obstetrics (DGGG)[§]
7. German Society of Haematology and Oncology (DGHO)[§]
8. German Society of Midwifery Science (DGHWi)[§]
9. German Society of Internal Medicine Intensive Care (DGIIN)[§]
10. German Society of Neurosurgery (DGNC)[§]
11. German Society of Neurology (DGN)[§]
12. German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics (DGPPN)[§]
13. German Sleep Society (DGSM)[§]
14. German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG)[§]
15. German Pain Society (DGSS)[§]
16. German Association for Physiotherapy (ZVK)[§]
17. German Society of Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI)[§]

Conflicts of interest

The declarations of conflict of interest from all participants can be viewed upon request and are published on the AWMF homepage.

Funding

This guideline has been funded independently of interest groups by the DGAI.

Acknowledgements

We thank all participating societies for their work, their outstanding commitment and the sound review of the guideline before publication. Our special thanks to Rudolf Mörgeli for the thorough correction of the English version of the guideline.

References

- OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>
- Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Mallick R, Reynolds S, Keenan S, Burry L; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):557-66. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000727
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr;291(14):1753-62. DOI: 10.1001/jama.291.14.1753
- Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):66-73. DOI: 10.1007/s00134-006-0399-8
- Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Mar-Apr;35(2):105-11. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.11.003
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013 Oct;369(14):1306-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372
- Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014 May;43(3):326-33. DOI: 10.1093/ageing/afu022
- Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaitut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):910-8. DOI: 10.1007/s00134-013-2830-2
- Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, Mann C, Lefrant JY, Eledjam JJ. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1691-9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56
- Kastrup M, von Dossow V, Seeling M, Ahlborn R, Tamarkin A, Conroy P, Boemke W, Wernecke KD, Spies C. Key performance indicators in intensive care medicine. A retrospective matched cohort study. *J Int Med Res*. 2009 Sep-Oct;37(5):1267-84. DOI: 10.1177/147323000903700502
- Perpiñá-Galvañ J, Richart-Martínez M. Scales for evaluating self-perceived anxiety levels in patients admitted to intensive care units: a review. *Am J Crit Care*. 2009 Nov;18(6):571-80. DOI: 10.4037/ajcc2009682
- Tipping CJ, Young PJ, Romero L, Saxena MK, Dulhunty J, Hodgson CL. A systematic review of measurements of physical function in critically ill adults. *Crit Care Resusc*. 2012 Dec;14(4):302-11.
- Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, Hudson LD, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Girard TD. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. *Crit Care Med*. 2012 Oct;40(10):2788-96. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8ade
- But AK, Erdil F, Yucel A, Gedik E, Durmus M, Ersoy MO. The effects of single-dose tramadol on post-operative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 May;51(5):601-6. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01275.x
- Carrer S, Bocchi A, Candini M, Donegà L, Tartari S. Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanyl + morphine. *Minerva Anestesiol*. 2007 Jun;73(6):327-32.
- Machata AM, Illievich UM, Gustorff B, Gonano C, Fässler K, Spiss CK. Remifentanyl for tracheal tube tolerance: a case control study. *Anaesthesia*. 2007 Aug;62(8):796-801. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05100.x
- Memis D, Inal MT, Kavalci G, Sezer A, Sut N. 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 Sep;25(3):458-62. DOI: 10.1016/j.jccr.2009.12.012
- Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008 Oct;143(10):990-9; discussion 1000. DOI: 10.1001/archsurg.143.10.990
- Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003348. DOI: 10.1002/14651858.cd003348.pub2
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. 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 Jan 12;371(9607):126-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60105-1
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000 May;342(20):1471-7. DOI: 10.1056/NEJM200005183422002
- Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Murray L, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study*. *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):1983-91. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a437d
- Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*. 2010 Dec;38(12):2311-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f85759
- Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, Krannich A, Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015;19:197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2

26. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;186(8):724-31. DOI: 10.1164/rccm.201203-05220C
27. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Feb;10(1):40-6. DOI: 10.1097/00075198-200402000-00007
28. Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000 Mar;28(3):854-66. DOI: 10.1097/00003246-200003000-00041
29. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):475-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62072-9
30. Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 9;7:CD009176. DOI: 10.1002/14651858.CD009176.pub2
31. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators. Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Nov;308(19):1985-92. DOI: 10.1001/jama.2012.13872
32. Friedman JI, Soleimani L, McGonigle DP, Egol C, Silverstein JH. Pharmacological treatments of non-substance-withdrawal delirium: a systematic review of prospective trials. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):151-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13040458
33. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Jul;67(5):323-31. DOI: 10.1111/pcn.12066
34. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb;301(5):489-99. DOI: 10.1001/jama.2009.56
35. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):428-37. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c58715
36. Loneragan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4). DOI: 10.1002/14651858.cd006379.pub3
37. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W. [Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*. 2014 Jan;68(1):19-75. DOI: 10.1055/s-0033-1359038
38. Luetz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Apr;25(2):164-9. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32834f8ce7
39. Piriayatsom A, Bittner EA, Hines J, Schmidt UH. Sedation and paralysis. *Respir Care*. 2013 Jun;58(6):1024-37. DOI: 10.4187/respcare.02232
40. Dieye E, Minville V, Asehnoune K, Conil C, Georges B, Cougot P, Fourcade O, Conil JM. Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):3. DOI: 10.1186/2110-5820-4-3
41. Heegaard W, Fringer RC, Frascione RJ, Pippert G, Miner J. Bispectral index monitoring in helicopter emergency medical services patients. *Prehosp Emerg Care*. 2009 Apr-Jun;13(2):193-7. DOI: 10.1080/10903120802706187
42. Carlet J, Thijs LG, Antonelli M, Cassell J, Cox P, Hill N, Hinds C, Pimentel JM, Reinhart K, Thompson BT. Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):770-84. DOI: 10.1007/s00134-004-2241-5
43. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht. *Anästhesiologie Intensivmedizin*. 1999;40:92-4.
44. Bundesärztekammer. Grundsätze zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt*. 1998;95(39):A-2366-67. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=13330>
45. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns*. 2009 Nov;35(7):921-36. DOI: 10.1016/j.burns.2009.03.003
46. Bayat A, Ramaiah R, Bhananker SM. Analgesia and sedation for children undergoing burn wound care. *Expert Rev Neurother*. 2010 Nov;10(11):1747-59. DOI: 10.1586/ern.10.158
47. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF; 2011. AWMF-Register Nr.012/019. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html>
48. Umunna BP, Tekwani K, Barounis D, Kettaneh N, Kulstad E. Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients. *J Emerg Trauma Shock*. 2015 Jan-Mar;8(1):11-5. DOI: 10.4103/0974-2700.145414
49. Bruder EA, Ball IM, Ridi S, Pickett W, Hohl C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 8;1:CD010225. DOI: 10.1002/14651858.CD010225.pub2
50. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, Chierigato A, Latronico N, Menon DK, Puybasset L, Sandroni C, Stevens RD. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med*. 2014 Apr;40(4):484-95. DOI: 10.1007/s00134-014-3214-y
51. Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care*. 2003 Apr;9(2):120-6. DOI: 10.1097/00075198-200304000-00007
52. Dale CR, Bryson CL, Fan VS, Maynard C, Yanez ND 3rd, Treggiari MM. A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med*. 2013 Nov;41(11):2610-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829a6ee7
53. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg*. 2012 Jul;27(4):481-92. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x
54. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jul;304(4):443-51. DOI: 10.1001/jama.2010.1013

55. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS. Postoperative delirium in a substudy of cardiopulmonary surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg*. 2014 Apr;118(4):809-17. DOI: 10.1213/ANE.000000000000028
56. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammaren E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, Rosenberg PH. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011 Jun;106(6):873-81. DOI: 10.1093/bja/aer083
57. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P, Dell'Amore A, Urbino R, Mascia L, Evangelista A, Antro C, D'Amato R, Sucre MJ, Simonetti U, Persico P, Nava S, Ranieri VM. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):120-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000607
58. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr;185(7):763-8. DOI: 10.1164/rccm.201109-15990C
59. Kluge S, Braune SA, Engel M, Nierhaus A, Frings D, Ebelt H, Uhrig A, Metschke M, Wegscheider K, Suttrop N, Rousseau S. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1632-9. DOI: 10.1007/s00134-012-2649-2
60. Schellongowski P, Riss K, Staudinger T, Ullrich R, Krenn CG, Sitzwohl C, Bojic A, Wohlfarth P, Sperr WR, Rabitsch W, Aigner C, Taghavi S, Jaksch P, Klepetko W, Lang G. Extracorporeal CO₂ removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia. *Transpl Int*. 2015 Mar;28(3):297-304. DOI: 10.1111/tri.12486
61. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Rontgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kuehn C. Cardiac awake extracorporeal life support-bridge to decision? *Artif Organs*. 2015 May;39(5):400-8. DOI: 10.1111/aor.12396
62. Bein T. Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästh Intensivmed*. 2008;49(Suppl 1):S1-24.
63. McCunn M, Reynolds HN, Cottingham CA, Scalea TM, Habashi NM. Extracorporeal support in an adult with severe carbon monoxide poisoning and shock following smoke inhalation: a case report. *Perfusion*. 2000 Mar;15(2):169-73. DOI: 10.1177/026765910001500213
64. Kredel M, Bischof L, Wurmb TE, Roewer N, Muellenbach RM. Combination of positioning therapy and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in ARDS patients. *Perfusion*. 2014 Mar;29(2):171-7. DOI: 10.1177/0267659113502834
65. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Aug;11(4):237-45. DOI: 10.1016/j.siny.2006.02.004
66. Colwell C, Clark L, Perkins R. Postoperative use of pediatric pain scales: children's self-report versus nurse assessment of pain intensity and affect. *J Pediatr Nurs*. 1996 Dec;11(6):375-82. DOI: 10.1016/S0882-5963(96)80082-0
67. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001 Aug;93(2):173-83. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00314-1
68. Breau LM, McGrath PJ, Stevens B, Beyene J, Camfield C, Finley GA, Franck L, Gibbins S, Howlett A, McKeever P, O'Brien K, Ohlsson A. Judgments of pain in the neonatal intensive care setting: a survey of direct care staffs' perceptions of pain in infants at risk for neurological impairment. *Clin J Pain*. 2006 Feb;22(2):122-9.
69. Massaro M, Pastore S, Ventura A, Barbi E. Pain in cognitively impaired children: a focus for general pediatricians. *Eur J Pediatr*. 2013 Jan;172(1):9-14. DOI: 10.1007/s00431-012-1720-x
70. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, Beyene J, Breau L, Camfield C, Finley A, Franck L, Howlett A, McKeever P, O'Brien K, Ohlsson A, Yamada J. Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):27-35.
71. Smith HA, Brink E, Fuchs DC, Ely EW, Pandharipande PP. Pediatric delirium: monitoring and management in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Jun;60(3):741-60. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.02.010
72. Janssen NJ, Tan EY, Staal M, Janssen EP, Leroy PL, Lousberg R, van Os J, Schieveld JN. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98. *Intensive Care Med*. 2011 Aug;37(8):1331-7. DOI: 10.1007/s00134-011-2244-y
73. Silver G, Traube C, Kearney J, Kelly D, Yoon MJ, Nash Moyal W, Gangopadhyay M, Shao H, Ward MJ. Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):1025-31. DOI: 10.1007/s00134-012-2518-z
74. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, Eden SK, Terrell MK, Boswell T, Wolfram K, Soppe J, Barr FE, Pandharipande PP, Ely EW. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):150-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feb489
75. Schieveld JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Leentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2007 Jun;33(6):1033-40. DOI: 10.1007/s00134-007-0637-8
76. Inouye SK. A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med*. 2004 Nov;71(11):890-6. DOI: 10.3949/ccjm.71.11.890
77. Panitchote A, Tangvoraphonkchai K, Suebsoh N, Eamma W, Chanthongjarng B, Tiamkao S, Limpawattana P. Under-recognition of delirium in older adults by nurses in the intensive care unit setting. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Oct;27(5):735-40. DOI: 10.1007/s40520-015-0323-6
78. Spies CD, Otter HE, Häfke B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ, Sellers EM. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med*. 2003 Dec;29(12):2230-8. DOI: 10.1007/s00134-003-2033-3
79. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg*. 1999 Apr;88(4):946-54.
80. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005594. DOI: 10.1002/14651858.cd005594.pub2
81. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H. DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Apr;71(4):397-403. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3320

82. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263-306. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72
83. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J, Harding SD, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33(6):1199-205. DOI: 10.1097/01.CCM.0000166867.78320.AC
84. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. 2009 Jan;37(1):177-83. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318192fcf9
85. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13;27;167(15):1629-34. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1629
86. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijien S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77. DOI: 10.1186/cc7892
87. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):21-6. DOI: 10.1097/00000542-200601000-00005
88. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008 Jul;65(1):34-41. DOI: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
89. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y, Takabayashi T, Kawano Y, Miyazawa N, Yamamoto T. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today*. 2002;32(4):310-4. DOI: 10.1007/s005950200044
90. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan;46(1):21-8. DOI: 10.1345/aph.1Q284
91. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999 Mar;340(9):669-76. DOI: 10.1056/NEJM199903043400901
92. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, Brower RG, Fan E. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Apr;91(4):536-42. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.01.002
93. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007 Jun;33(6):1007-13. DOI: 10.1007/s00134-007-0618-y
94. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Oct;35(5):714-9.
95. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1874-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9
96. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009 Nov;111(5):1075-84. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b6a783
97. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):451-63. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d7e1b8
98. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, Chen KS, Gu XE, Zhu SN. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):731-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182376e4f
99. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care*. 2013;17(1):R9. DOI: 10.1186/cc11933
100. Al-Qadheeb NS, Balk EM, Fraser GL, Skrobik Y, Riker RR, Kress JP, Whitehead S, Devlin JW. Randomized ICU trials do not demonstrate an association between interventions that reduce delirium duration and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1442-54. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000224
101. Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, Raimondi F. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Sep;78(9):1026-33.
102. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*. 2014 Jun;69(6):540-9. DOI: 10.1111/anae.12638
103. Wade D, Hardy R, Howell D, Mythen M. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Aug;79(8):944-63.
104. Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S81-98. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16946
105. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, Pun BT, Canonico AE, Light RW, Pandharipande P, Laskowitz DT. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):112-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000251925.18961.CA
106. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010 Jul;38(7):1513-20. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
107. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun;289(22):2983-91. DOI: 10.1001/jama.289.22.2983

108. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Sep;17(9):566-75. DOI: 10.1097/00003643-200009000-00005
109. Tsui SL, Irwin MG, Wong CM, Fung SK, Hui TW, Ng KF, Chan WS, O'Reagan AM. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia.* 1997 Nov;52(11):1042-7. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1997.232-az0371.x
110. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Stand: 21.05.2007 inkl. Änderungen vom 20. 04. 2009 [Internet]. AWMF; 2009. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-025.html>
111. Girard F, Moumjdian R, Boudreaux D, Chouinard P, Bouthilier A, Sauvageau E, Ruel M, Girard DC. The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. *Anesth Analg.* 2004 Aug;99(2):573-7, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000133138.86133.38
112. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – Kurzversion: S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed.* 2005;Suppl. 1:1-20.
113. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov;166(10):1338-44. DOI: 10.1164/rccm.2107138
114. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Peña N, Royo C, Pérez-Chrzanoska H, Criado A. Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Aug;23(8):649-53. DOI: 10.1017/s0265021506000056
115. Arbour R. Continuous nervous system monitoring, EEG, the bispectral index, and neuromuscular transmission. *AACN Clin Issues.* 2003 May;14(2):185-207. DOI: 10.1097/00044067-200305000-00009
116. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother.* 2006 Mar;40(3):490-500. DOI: 10.1345/aph.1E491
117. Swisher CB, Shah D, Sinha SR, Husain AM. Baseline EEG pattern on continuous ICU EEG monitoring and incidence of seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):147-51. DOI: 10.1097/WNP.000000000000157
118. Balas MC, Deutschman CS, Sullivan-Marx EM, Strumpf NE, Alston RP, Richmond TS. Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh.* 2007;39(2):147-54. DOI: 10.1111/j.1547-5069.2007.00160.x
119. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Mar;54(3):479-84. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x
120. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggert V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2):409-18. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cabb42
121. Vasilevskis EE, Morandi A, Boehm L, Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Thompson JL, Shintani A, Gordon SM, Pun BT, Ely EW. Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Nov;59 Suppl 2:S249-55. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03673.x
122. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun;309(22):2335-44. DOI: 10.1001/jama.2013.5670
123. Schenck CH, Mahowald MW. Injurious sleep behavior disorders (parasomnias) affecting patients on intensive care units. *Intensive Care Med.* 1991;17(4):219-24. DOI: 10.1007/BF01709881
124. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR. Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung.* 2006 Jul-Aug;35(4):269-76. DOI: 10.1016/j.hrtng.2005.10.005
125. Martorella G, Boitor M, Michaud C, Gélinas C. Feasibility and acceptability of hand massage therapy for pain management of postoperative cardiac surgery patients in the intensive care unit. *Heart Lung.* 2014 Sep-Oct;43(5):437-44. DOI: 10.1016/j.hrtng.2014.06.047
126. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. 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):R73. DOI: 10.1186/cc11330
127. Khalifezadeh A, Safazadeh S, Mehrabi T, Mansour BA. Reviewing the effect of nursing interventions on delirious patients admitted to intensive care unit of neurosurgery ward in Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2011;16(1):106-12.
128. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1395-401. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215454.50964.F8
129. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004603. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD004603. DOI: 10.1002/14651858.cd004603.pub2
130. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA.* 2003 Nov;290(18):2455-63. DOI: 10.1001/jama.290.18.2455
131. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):562-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61121-6
132. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998 Mar;86(3):598-612.
133. Jorgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001893. DOI: 10.1002/14651858.CD001893
134. Gogarten W, Buerkle H, Van Aken H. The quality of epidural anesthesia is crucial in the assessment of perioperative outcome. *Anesth Analg.* 2003 Jul;97(1):298.
135. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästhesiol Intensivmed.* 2007;48 Suppl. 4:109-24.
136. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1994 Dec;79(6):1165-77. DOI: 10.1213/0000539-199412000-00024

137. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):965-74. DOI: 10.1213/01.ane.0000258740.17193.ec
138. Burns SM, Earven S, Fisher C, Lewis R, Merrell P, Schubart JR, Truitt JD, Bleck TP; University of Virginia Long Term Mechanical Ventilation Team. Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Crit Care Med*. 2003 Dec;31(12):2752-63. DOI: 10.1097/01.CCM.0000094217.07170.75
139. Arabi Y, Haddad S, Hawes R, Moore T, Pillay M, Naidu B, Issa A, Yeni B, Grant C, Alshimemeri A. Changing sedation practices in the intensive care unit—protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anaesthesiol*. 2007 Jun;19(2):429-47.
140. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez Mdel M, Santos-Díaz R, Gallardo-Murillo J, Sánchez-Izquierdo R, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2054-60. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817bfd60
141. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, Aubé H, Blettery B, Charles PE. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2031-6. DOI: 10.1097/01.ccm.0000282733.83089.4d
142. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*. 2008 Sep;65(3):517-26. DOI: 10.1097/TA.0b013e318181b8f6
143. Bucknall TK, Manias E, Presneil JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1444-50. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168f82d
144. DuBose JJ, Inaba K, Shiflett A, Trankiem C, Teixeira PG, Salim A, Rhee P, Demetriades D, Belzberg H. Measurable outcomes of quality improvement in the trauma intensive care unit: the impact of a daily quality rounding checklist. *J Trauma*. 2008 Jan;64(1):22-7; discussion 27-9. DOI: 10.1097/TA.0b013e318161b0c8
145. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36(2):427-33. DOI: 10.1097/01.CCM.0000300275.63811.B3
146. Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2008 Nov;34(11):1969-79. DOI: 10.1007/s00134-008-1186-5
147. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898
148. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 1995 Oct;11(4):887-902.
149. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia*. 1992 Sep;47(9):768-74. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb03254.x
150. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: efficacy and safety. *Intensive Care Med*. 1992;18(7):415-21. DOI: 10.1007/BF01694344
151. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med*. 2003 Oct;31(10):2470-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000089934.66049.76
152. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 Sep;19(3):523-38. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.02.006
153. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2241-6.
154. Hanafy MA. Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. *Egypt J Anaesth*. 2005;21:237-42.
155. Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramèr MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):975-83. DOI: 10.1097/00005339-200104000-00033
156. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012 Mar;307(11):1151-60. DOI: 10.1001/jama.2012.304
157. Trilitsh AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5):1007-14. DOI: 10.1097/00003246-200205000-00009
158. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, Sarapohja T, Bratty JR, Takala J. "Dexmedetomidine for Continuous Sedation" Investigators. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):282-90. DOI: 10.1007/s00134-008-1296-0
159. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, Hanly PJ. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar;167(5):708-15. DOI: 10.1164/rccm.2201090
160. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3:S3. DOI: 10.1186/cc6149
161. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 1996 Mar;24(3):414-22. DOI: 10.1097/00003246-199603000-00009
162. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996 Dec;335(25):1864-9. DOI: 10.1056/NEJM199612193352502
163. Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, Rotello LC, Horst HM. American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):256-62. DOI: 10.1097/01.CCM.0000104917.39204.0A
164. Dunn MJ, Gwinnutt CL, Gray AJ. Critical care in the emergency department: patient transfer. *Emerg Med J*. 2007 Jan;24(1):40-4. DOI: 10.1136/emj.2006.042044

165. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Mar;53(1):147-56. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181cc406d
166. Loftus JR, Hill H, Cohen SE. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology*. 1995 Aug;83(2):300-8. DOI: 10.1097/00000542-199508000-00010
167. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth*. 1992 Mar;39(3):231-5. DOI: 10.1007/BF03008782
168. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L; Groupe d'Etudes Grossesse et addictions. Syndromes de sevrage des nouveau-nés de mères toxicomanes substituées par la méthadone ou la buprenorphine haut dosage [Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001 Nov;152 Suppl 7:21-7.
169. Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med*. 1984 Jul 13;77(1A):35-9. DOI: 10.1016/S0002-9343(84)80016-9
170. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb;322(7281):266-70. DOI: 10.1136/bmj.322.7281.266
171. Briggs GG. Medication use during the perinatal period. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1998 Nov-Dec;38(6):717-26; quiz 726-7.
172. Niederhoff H, Zahradnik HP. Analgesics during pregnancy. *Am J Med*. 1983 Nov 14;75(5A):117-20. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90242-5
173. Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, Andersen L, Barrett D, Vilstrup H, Olsen J. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol*. 1999;16(7):321-6. DOI: 10.1055/s-2007-993879
174. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol*. 1987 Jul;24(1):63-7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03137.x
175. Seymour MP, Jefferies TM, Floyd AJ, Notarianni LJ. Routine determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Analyst*. 1987 Apr;112(4):427-31. DOI: 10.1039/an9871200427
176. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, Bortnik O, Berkovitch M. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf*. 2003;26(13):925-35. DOI: 10.2165/00002018-200326130-00002
177. Halpern SH, Levine T, Wilson DB, MacDonell J, Katsiris SE, Leighton BL. Effect of labor analgesia on breastfeeding success. *Birth*. 1999 Jun;26(2):83-8. DOI: 10.1046/j.1523-536x.1999.00083.x
178. Gaiser R. Neonatal effects of labor analgesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2002;40(4):49-65. DOI: 10.1097/00004311-200210000-00006
179. Albani A, Addamo P, Renghi A, Voltolin G, Peano L, Ivani G. Influenza sulla frequenza di allattamento al seno delle tecniche di anestesia regionale nel parto cesareo e nel parto per via vaginale [The effect on breastfeeding rate of regional anesthesia technique for cesarean and vaginal childbirth]. *Minerva Anesthesiol*. 1999 Sep;65(9):625-30.
180. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, Koren G. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;85(1):31-5. DOI: 10.1038/clpt.2008.157
181. Pham TN, Otto A, Young SR, Kramer CB, Heimbach DM, Gibran NS, Klein MB. Early withdrawal of life support in severe burn injury. *J Burn Care Res*. 2012 Jan-Feb;33(1):130-5. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31823e598d
182. Moyer DD. Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011 Feb;28(1):44-51. DOI: 10.1177/1049909110376755
183. Wasiak J, Mahar P, McGuinness SK, Spinks A, Danilla S, Cleland H. Intravenous lidocaine for the treatment of background or procedural burn pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD005622. DOI: 10.1002/14651858.CD005622.pub3
184. Cuignet O, Pirson J, Soudon O, Zizi M. Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients. *Burns*. 2007 Feb;33(1):81-6. DOI: 10.1016/j.burns.2006.04.020
185. Warncke T, Stubhaug A, Jørum E. 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 Aug;72(1-2):99-106. DOI: 10.1016/S0304-3959(97)00006-7
186. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*. 1996 Jun;76(6):829-34. DOI: 10.1093/bja/76.6.829
187. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK, Felbinger TW. Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg*. 2004 Sep;99(3):893-5, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000133002.42742.92
188. Asmussen S, Maybauer DM, Fraser JF, Jennings K, George S, Maybauer MO. A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients. *Burns*. 2013 Jun;39(4):625-31. DOI: 10.1016/j.burns.2013.01.008
189. Desai C, Wood FM, Schug SA, Parsons RW, Fridlender C, Sunderland VB. Effectiveness of a topical local anaesthetic spray as analgesia for dressing changes: a double-blinded randomised pilot trial comparing an emulsion with an aqueous lidocaine formulation. *Burns*. 2014 Feb;40(1):106-12. DOI: 10.1016/j.burns.2013.05.013
190. Morris LD, Louw QA, Grimmer-Somers K. The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: a systematic review. *Clin J Pain*. 2009 Nov-Dec;25(9):815-26. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181aa9099
191. Humphries Y, Melson M, Gore D. Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil*. 1997 Jan-Feb;18(1 Pt 1):34-6. DOI: 10.1097/00004630-199701000-00006
192. Field T, Peck M, Krugman S, Tugel T, Schanberg S, Kuhn C, Burman I. Burn injuries benefit from massage therapy. *J Burn Care Rehabil*. 1998 May-Jun;19(3):241-4. DOI: 10.1097/00004630-199805000-00010
193. Hernandez-Reif M, Field T, Largie S, Hart S, Redzepi M, Nierenberg B, Peck TM. Childrens' distress during burn treatment is reduced by massage therapy. *J Burn Care Rehabil*. 2001 Mar-Apr;22(2):191-5.
194. Frenay MC, Faymonville ME, Devlieger S, Albert A, Vanderkelen A. Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy. *Burns*. 2001 Dec;27(8):793-9. DOI: 10.1016/S0305-4179(01)00035-3

195. Fagin A, Palmieri T, Greenhalgh D, Sen S. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury. *J Burn Care Res.* 2012 Nov-Dec;33(6):759-63. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318254d48e
196. Cotton BA, Guillaumondegui OD, Fleming SB, Carpenter RO, Patel SH, Morris JA Jr, Arbogast PG. Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. *Arch Surg.* 2008 Jan;143(1):62-7; discussion 67. DOI: 10.1001/archsurg.143.1.62
197. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma.* 2008 Sep;65(3):573-9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31818255e8
198. Warner KJ, Cuschieri J, Jurkovich GJ, Bulger EM. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury. *J Trauma.* 2009 Jul;67(1):45-50. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a92a70
199. Matthes G, Bernhard M, Kanz KG, Waydhas C, Fischbacher M, Fischer M, Böttiger BW. Notfallnarkose, Atemwegsmanagement und Beatmung beim Polytrauma. Hintergrund und Kernaussagen der interdisziplinären S3-Leitlinie Polytrauma [Emergency anesthesia, airway management and ventilation in major trauma. Background and key messages of the interdisciplinary S3 guidelines for major trauma patients]. *Unfallchirurg.* 2012 Mar;115(3):251-64; quiz 265-6. DOI: 10.1007/s00113-011-2138-z
200. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S71-6. DOI: 10.1089/neu.2007.9985
201. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NG, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2015 Jan;65(1):43-51.e2. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.06.018
202. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, Li Q. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2014 Dec;28(6):821-7. DOI: 10.1007/s00540-014-1845-3
203. Kolenda H, Gremmelt A, Rading S, Braun U, Markakis E. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(10):1193-9. Erratum in: *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(12):1193. DOI: 10.1007/BF01809750
204. Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):711-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000044505.24727.16
205. Lauer KK, Connolly LA, Schmeling WT. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Can J Anaesth.* 1997 Sep;44(9):929-33. DOI: 10.1007/BF03011963
206. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, Kirkham AJ. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R268-80. DOI: 10.1186/cc2896
207. Mirski MA, Hemstreet MK. Critical care sedation for neuroscience patients. *J Neurol Sci.* 2007 Oct;261(1-2):16-34. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.028
208. Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care.* 2001 Aug;7(4):227-31. DOI: 10.1097/00075198-200108000-00003
209. Bauer C, Kreuer S, Ketter R, Grundmann U, Wilhelm W. Remifentanyl-Propofol- versus Fentanyl-Midazolam-Kombination bei intrakraniellen Eingriffen: Einfluss von Anästhesietechnik und Intensivanalgesiedierung auf Beatmungszeiten und Dauer des Intensivaufenthalts [Remifentanyl-propofol versus fentanyl-midazolam combinations for intracranial surgery: influence of anaesthesia technique and intensive sedation on ventilation times and duration of stay in the ICU]. *Anaesthesist.* 2007 Feb;56(2):128-32. DOI: 10.1007/s00101-006-1130-4
210. Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2743-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318228236f
211. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci.* 1984 Nov;11(4):434-40.
212. Ward JD, Becker DP, Miller JD, Choi SC, Marmarou A, Wood C, Newlon PG, Keenan R. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg.* 1985 Mar;62(3):383-8. DOI: 10.3171/jns.1985.62.3.0383
213. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S91-5. DOI: 10.1089/neu.2007.9981
214. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000033. DOI: 10.1002/14651858.CD000033
215. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg.* 1988 Jul;69(1):15-23. DOI: 10.3171/jns.1988.69.1.0015
216. Perez-Barcena J, Llompert-Pou JA, Homar J, Abadal JM, Raurich JM, Frontera G, Brell M. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2008;12(4):R112. DOI: 10.1186/cc6999
217. Casey E, Lane A, Kuriakose D, McGeary S, Hayes N, Phelan D, Buggy D. Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med.* 2010 Aug;36(8):1380-5. DOI: 10.1007/s00134-010-1836-2
218. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care.* 2006;10(3):R91. DOI: 10.1186/cc4939
219. Bainbridge D, Martin JE, Cheng DC. Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery—a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2006 May;53(5):492-9. DOI: 10.1007/BF03022623
220. Tramm R, Hodgson C, Ilic D, Sheldrake J, Pellegrino V. Identification and prevalence of PTSD risk factors in ECMO patients: A single centre study. *Aust Crit Care.* 2015 Feb;28(1):31-6. DOI: 10.1016/j.aucc.2014.04.005
221. Rahimi RA, Skrzat J, Reddy DR, Zanni JM, Fan E, Stephens RS, Needham DM. Physical rehabilitation of patients in the intensive care unit requiring extracorporeal membrane oxygenation: a small case series. *Phys Ther.* 2013 Feb;93(2):248-55. DOI: 10.2522/ptj.20120336

222. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, de Boer J, van Druenen MJ, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003 Nov-Dec;19(6):353-63. DOI: 10.1097/00002508-200311000-00003
223. Buttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. Entwicklung eines Fremdbeobachtungsbogens zur Beurteilung des postoperativen Schmerzes bei Saeuglingen [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998 Jun;33(6):353-61. DOI: 10.1055/s-2007-994263
224. Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(3):303-18. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2000.00530.x
225. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldemond F, de Graaf J, Simons S, de Jager Y, van Goudoever JB, Tibboel D. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain*. 2009 Sep;25(7):607-16. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181a5b52a
226. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):349-57. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00179-3
227. Hunt A, Goldman A, Seers K, Crichton N, Mastroyannopoulou K, Moffat V, Oulton K, Brady M. Clinical validation of the paediatric pain profile. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jan;46(1):9-18. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb00428.x
228. Hillman BA, Tabrizi MN, Gauda EB, Carson KA, Aucott SW. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale and the bedside nurse's assessment of neonates. *J Perinatol*. 2015 Feb;35(2):128-31. DOI: 10.1038/jp.2014.154
229. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addict Sci Clin Pract*. 2014;9(1):19. DOI: 10.1186/1940-0640-9-19
230. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1075-81. DOI: 10.1007/s00134-009-1487-3
231. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Nov;9(6):573-80. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31818c8328
232. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, Werther T, Czaba C, Giordano V, Frantal S, Berger A, Pollak A, Olischar M. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e211-8. DOI: 10.1542/peds.2012-2346
233. Giordano V, Deindl P, Kuttner S, Waldhör T, Berger A, Olischar M. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale reliably detected oversedation but failed to differentiate between other sedation levels. *Acta Paediatr*. 2014 Dec;103(12):e515-21. DOI: 10.1111/apa.12770
234. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008 Jan;28(1):55-60. DOI: 10.1038/sj.jp.7211861
235. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):58-63. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149318.40279.1A
236. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2009 May-Jun;14(3):122-30. DOI: 10.1111/j.1478-5153.2009.00323.x
237. Wielenga JM, De Vos R, de Leeuw R, De Haan RJ. COMFORT scale: a reliable and valid method to measure the amount of stress of ventilated preterm infants. *Neonatal Netw*. 2004 Mar-Apr;23(2):39-44. DOI: 10.1891/0730-0832.23.2.39
238. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*. 2000 Feb;84(2-3):367-77. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00239-0
239. Playfor SD. Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008 Jun;93(3):87-92. DOI: 10.1136/adc.2007.119628
240. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg*. 1998 May;86(5):958-63.
241. Farrington EA, McGuinness GA, Johnson GF, Erenberg A, Leff RD. Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol*. 1993 Jan;10(1):84-7. DOI: 10.1055/s-2007-994711
242. Tarkkila P, Saarnivaara L. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth*. 1999 Jan;82(1):56-60. DOI: 10.1093/bja/82.1.56
243. Oztekin S, Hepaguslar H, Kar AA, Ozzybek D, Artikaslan O, Elar Z. Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2002 Oct;12(8):694-9. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00950.x
244. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth*. 2002 Jan;88(1):72-7. DOI: 10.1093/bja/88.1.72
245. Viitanen H, Tuominen N, Vaaranieni H, Nikanne E, Annala P. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*. 2003 Sep;91(3):363-7. DOI: 10.1093/bja/aeg196
246. Moore RP, Wester T, Sunder R, Schrock C, Park TS. Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols. *Paediatr Anaesth*. 2013 Aug;23(8):720-5. DOI: 10.1111/pan.12187
247. Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, Wetzel R, Billett C, Lebet RM, Yaster M. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):573-9. DOI: 10.1213/00000539-200009000-00014
248. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001069. DOI: 10.1002/14651858.cd001069.pub2
249. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, Nelle M. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):139-52. DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.02.010

250. Taylor A, Walker C, Butt W. Can children recall their experiences of admission to an intensive care unit? *Crit Care Resusc.* 2000 Dec;2(4):253-9.
251. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med.* 2009 Mar;10(2):246-55. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31819a3bb9
252. Lamas A, Lopez-Herce J. Monitoring sedation in the critically ill child. *Anaesthesia.* 2010 May;65(5):516-24. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06263.x
253. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, Joosten KF, van Dijk M, van den Anker JN. Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients. *Ther Drug Monit.* 2005 Feb;27(1):98-102. DOI: 10.1097/00007691-200502000-00018
254. Gupta P, Whiteside W, Sabati A, Tesoro TM, Gossett JM, Tobias JD, Roth SJ. Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease*. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Nov;13(6):660-6. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318253c7f1
255. Hünseler C, Balling G, Röhlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, Dohna-Schwake C, Gebauer C, Möller O, Hering F, Hoehn T, Schubert S, Hentschel R, Huth RG, Müller A, Müller C, Wassmer G, Hahn M, Harnischmacher U, Behr J, Roth B. Clonidine Study Group. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Jul;15(6):511-22. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000151
256. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J.* 2004 May;97(5):451-5. DOI: 10.1097/00007611-200405000-00007
257. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Oct;15(8):706-14. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000200
258. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Muralindharan J, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Mar;13(2):131-5. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31820aba48
259. Verlaat CW, Heesen GP, Vet NJ, de Hoog M, van der Hoeven JG, Kox M, Pickkers P. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. *Paediatr Anaesth.* 2014 Feb;24(2):151-6. DOI: 10.1111/pan.12245
260. Parkinson L, Hughes J, Gill A, Billingham I, Ratcliffe J, Choonara I. A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. *Paediatr Anaesth.* 1997;7(5):405-10. DOI: 10.1046/j.1460-9592.1997.d01-109.x
261. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002052. DOI: 10.1002/14651858.cd002052
262. Bellü R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004212. DOI: 10.1002/14651858.cd004212.pub3
263. Brusseau R, McCann ME. Anaesthesia for urgent and emergency surgery. *Early Hum Dev.* 2010 Nov;86(11):703-14. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.008
264. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Paediatr Anaesth.* 2011 Jul;21(7):716-21. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03506.x
265. Istaphanous GK, Ward CG, Loepke AW. The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010 Sep;24(3):433-49. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.02.013
266. Loepke AW. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med.* 2010 Mar;11(2):217-26. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b80383
267. Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):703-8. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819c42a4
268. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105 Suppl 1:i61-8. DOI: 10.1093/bja/aeq302
269. Ward CG, Loepke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacol Res.* 2012 Mar;65(3):271-4. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.10.001
270. Brown RL, Henke A, Greenhalgh DG, Warden GD. The use of haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1996 Jan-Feb;17(1):34-8. DOI: 10.1097/00004630-199601000-00009
271. Harrison AM, Lugo RA, Lee WE, Appachi E, Bourdakos D, Davis SJ, McHugh MJ, Weise KL. The use of haloperidol in agitated critically ill children. *Clin Pediatr (Phila).* 2002 Jan-Feb;41(1):51-4. DOI: 10.1177/000992280204100111
272. Balas MC, Happ MB, Yang W, Chelluri L, Richmond T. Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs. *Chest.* 2009 Jan;135(1):18-25. DOI: 10.1373/chest.08-1456
273. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc.* 2003 Jan-Feb;4(1):9-15. DOI: 10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7
274. Basler HD, Huger D, Kunz R, Luckmann J, Lukas A, Nikolaus T, Schuler MS. Beurteilung von Schmerz bei Demenz (BESD). Untersuchung zur Validität eines Verfahrens zur Beobachtung des Schmerzverhaltens [Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]. *Schmerz.* 2006 Nov;20(6):519-26. DOI: 10.1007/s00482-006-0490-7
275. Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly. *Clin J Pain.* 1998 Mar;14(1):29-38. DOI: 10.1097/00002508-199803000-00005
276. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strebel SP, Monsch AU, Steiner LA. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1762-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819da780
277. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology.* 2001 Aug;95(2):286-98. DOI: 10.1097/00000542-200108000-00007
278. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Jun;13(6):535-8. DOI: 10.1176/appi.ajgp.13.6.535
279. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999 Dec;27(12):2609-15. DOI: 10.1097/00003246-199912000-00001
280. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ.* 2002 Jun;324(7350):1386-9. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1386

281. Girard TD, Ely EW. Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med*. 2008 Jun;29(2):241-52. v. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.02.004
282. Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies CD. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med*. 2012 Dec;38(12):1974-81. DOI: 10.1007/s00134-012-2658-1
283. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PH, Ista E. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015;19:157. DOI: 10.1186/s13054-015-0886-9
284. Riker RR, Fraser GL. Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockade, and delirium in adult ICU patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):189-98. DOI: 10.1055/s-2001-13832

Please cite as

DAS-Taskforce 2015; Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefer R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingle R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *GMS Ger Med Sci*. 2015;13:Doc19.

DOI: 10.3205/000223, URN: urn:nbn:de:0183-0002238

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2015-13/000223.shtml>

Received: 2015-09-25

Published: 2015-11-12

Copyright

©2015 DAS-Taskforce 2015 et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Corresponding author:

Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies
Department for Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité
Campus Mitte and Campus Virchow-Klinikum,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Phone:
0049 (0)30 450551002, Fax: 0049 (0)30 450551909
claudia.spies@charite.de

Tables (English version)

Risk factors for ICU-delirium	LoE	GoR
<p>1.1 Throughout the ICU stay, we recommend the regular evaluation of the following risk factors (8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline factors (comorbidities, preexisting cognitive decline (84-86), chronic pain, severity of illness, preexisting immobility) • Treatment associated factors (surgical intervention, use of anticholinergic drugs or benzodiazepines (34, 87-88), depth and duration of sedation, mechanical ventilation) • Psychological, social, environmental, and iatrogenic factors 	<p>[8] 1a</p> <p>[84-86] 2b, 1b, 1b</p> <p>[34, 87-88] 1b, 2b, 1b</p>	A

Table 1: Risk factors for ICU-delirium

Prevention and risk reduction	LoE	GoR
<p>2.1 We do not suggest the routine administration of a pharmacological prophylaxis for delirium (89-98).</p>	[89-98] 2b, 2b, 2b, 2b, 2b, 1b, 1b, 1b, 1b, 1b	B
<p>2.2 In patients at high risk for delirium, a low-dose haloperidol prophylaxis may be considered (99).</p>	[99] 2b	0
<p>2.3 Excessive sedation of patients shall be avoided (23).</p>	[23] 1b	A
<p>2.4 We recommend the routine use of non-pharmacological preventive strategies for all ICU-patients (100, 21):</p> <ul style="list-style-type: none"> • During the day we recommend a stimulating environment with early mobilization(95) and reorientation (101) (with visual aids, hearing aids, communication, and daylight) • At night we recommend a sleep-promoting environment with (102) light and noise reduction, available earplugs and sleep masks. <p><i>Upgrading: clinical relevance, feasibility</i></p>	<p>[100] 1a [21] 1b [95] 1b [101] 1b</p> <p>[102] 2b</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>

Table 2: Prevention and risk reduction

Long-term consequences	LoE	GoR
<p>3.1 The following risk factors for posttraumatic stress disorder (PTSD) shall be closely monitored (103): Delirium, use of benzodiazepines, length of sedation, anxiety, hygienic isolation, continuous dependence on organ replacement systems.</p>	[103] 1a	A
<p>3.2 Adult ICU-patients with risk factors for a PTSD should be advised to partake on a post-ICU examination, as well as a psychological/psychiatric follow-up.</p> <p><i>Upgrading: clinical relevance</i></p>	5	B
<p>3.3 The following risk factors for the development of cognitive long-term impairment should be closely monitored (104):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basic factors from the medical history: preexisting cognitive decline (84-86), known genetic disposition (e.g. apolipoprotein E4 (105) or preexisting depression) • Treatment associated factors: frequency and duration of delirium(4, 7, 106), hypoxia (paO2 <60mmHg), anemia requiring transfusion, hypotension (RR-decrease >30% of individual baseline), severe sepsis / septic shock, extreme blood-sugar fluctuations (<60 mg/dl and >180 mg/dl) • Psychological, social, environmental, and iatrogenic (disturbance of sleep / noise >80 db) factors 	<p>[104] 2b</p> <p>[84-86] 2b, 1b, 1b</p> <p>[105] 2b</p> <p>[4, 7, 106] 2b, 2b, 2a</p>	B

Table 3: Long-term consequences

Monitoring – general aspects	LoE	GoR
4.1 We recommend patient-centered strategies for personalized analgesia and sedation, in order to prevent anxiety and delirium. We recommend the individual definition of therapeutic goals, as well as adequate monitoring of treatment effects, whether intentional or adverse (107-109).	[107-109] 1b 2b 2b	A
4.2 The treatment target and the current degree of analgesia, sedation, anxiety, and delirium shall be documented at least once per shift (usually every 8 hours). This should be standard of care on all ICUs (110). <i>Upgrading: relevance</i>	[110] 4	A
4.3 We recommend the use of validated scales for the therapy control of analgesia, sedation, anxiety, and delirium (10).	[10] 1b	A

Table 4: Monitoring – general aspects

Monitoring of analgesia	LoE	GoR
4.4 We recommend the use of both, a validated self-assessment scale and a validated scale based on observation, in order to monitor the individual level of pain (10).	[10] 1b	A

Table 5: Monitoring of analgesia

Monitoring of sedation	LoE	GoR
4.5 We recommend the clear definition of individual sedation goals, and to frequently adapt these goals to the changing clinical situation of the patient (22).	[22] 1b	A
4.6 We recommend the use of sedation and ventilation protocols with safety checks and failure criteria for all ICU-patients (111).	[111] 1b	A
4.7 We recommend the documentation of sedation goals and the current level of sedation at least once per shift (generally every 8 hours) (112). <i>Upgrading: relevance</i>	[112] 5	A
4.8 We recommend the use of validated and reliable scores (e.g. Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) (107, 113).	[107, 113] 1b	A
4.9 The suitability and significance of diagnostic devices are still unclear. However, we recommend the use of such devices, in a supporting role, on patients who are deeply sedated (RASS -4/-5) or under neuromuscular blockade, so as to promptly identify under or oversedation (114, 115, 116). <i>Upgrading: relevance</i>	[114] 2b [115] 3b [116] 2a	A
4.10 We recommend the use of EEG monitoring in order to identify non-convulsive seizure activity in patients with reduces level of consciousness (e.g., hypoactive delirium, which does not respond to a pharmacological therapy) (117). <i>Upgrading: clinical relevance / frequency</i>	[117] 2b	A

Table 6: Monitoring of sedation

Monitoring of delirium	LoE	GoR
4.11 We recommend the regular, targeted screening for delirium with a valid and reliable delirium scale (4, 118-120) (e.g., the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit [CAM-ICU], or the Intensive Care Delirium Screening Checklist [ICDSC]).	[4] 1b [118] 2b [119] 2b [120] 2b	A
4.12 We recommend the documentation of the delirium screening results at least once per shift (generally every 8 hours) (82, 121).	[82] 1a [121] 1b	A

Table 7: Monitoring of delirium

Monitoring of anxiety	LoE	GoR
4.13 We suggest the use of a validated scale for anxiety monitoring in adult ICU patients (122). <i>Downgrading: indirectness of evidence</i>	[122] 1b	B

Table 8: Monitoring of anxiety

Monitoring of sleep	LoE	GoR
4.14 Monitoring of sleep cycles in ICU patients can be conducted (123). <i>Downgrading: feasibility / technical requirements</i>	[123] 2b	0

Table 9: Monitoring of sleep

Non-pharmacological concepts	LoE	GoR
5.a.1 In order to reduce pain and anxiety, the following non-pharmacological approaches should be considered: <ul style="list-style-type: none"> • Use of muscular resources: early mobilization (91, 92, 95), respiratory therapy (124), physical and occupational therapy, transcutaneous electric nerve stimulation (TENS), passive kinesiatrics, hand massages (125) (see German guidelines on early mobilization) • Cognitive stimulation: e.g., music therapy (122) 	[91] 2b [92] 2b [95] 1b [124] 3b [125] 3b [122] 1b	B
5.a.2 In order to prevent delirium, the following non-pharmacological approaches should be considered: <ul style="list-style-type: none"> • Use of muscular resources: early mobilization, physical and occupational therapy (91, 92, 95) • Cognitive stimulation (including temporal reorientation protocol (101)) • Improvement of environmental conditions (noise reduction (126) / adjustment of light), and avoidance of social deprivation (127) 	[91] 2b [92] 2b [95] 1b [101] 2b [126] 1b [127] 1b	B

Table 10: Treatment concepts – non-pharmacological concepts

Analgnesia	LoE	GoR
5.b.1 We recommend that ICU-patients receive an individually customized analgesia appropriate to their situation (128).	[128] 1b	A
5.b.2 We suggest the use of opioid-based analgesia in the ICU (15-18). <i>Downgrading: exceptions</i>	[15] 3b [16] 1b [17] 1b [18] 2b	B
5.b.3 According to the pain level and potential side effects, non-opioids and/or co-analgesics may be considered as alternative or adjunctive medication (129). <i>Downgrading: individual indication</i>	[129] 1a	0
5.b.4 A patient-controlled analgesia may be considered dependent on the patient's condition (RASS 0/-1, no delirium) (20). <i>Downgrading: feasibility</i>	[20] 1a	0
5.b.5 If the patient is awake and cooperative, patient-controlled analgesia (PCA) should be preferred over conventional application methods, as improved pain control and patient satisfaction are achieved (20). <i>Downgrading: feasibility</i>	[20] 1a	B
5.b.6 The possibility of a combination with regional analgesia (in particular epidural analgesia) should be considered (19). The placement of regional catheters and initiation of therapy should take place as early as possible before surgery. <i>Downgrading: feasibility, individual indication</i>	[19] 1a	B
5.b.7 Potentially painful interventions shall only be performed under adequate analgesia (local, regional, general anaesthesia, or sedation). <i>Upgrading: ethics</i>	5	A
Regional analgesia	LoE	GoR
6.1 Before employing regional anesthesia, an individual risk-benefit assessment should take place, and this assessment should be re-evaluated on a daily basis. <i>Upgrading: safety</i>	5	B
6.2 In accordance with the indication and risk-benefit assessment, we recommend the preferred use of epidural catheters with local-anesthetics, as this has been shown to improve results on perioperative analgesia (130, 131), reduce pulmonary complications, improve intestinal motility and mobilization, as well as reduce ICU length of stay (132) when compared to intravenous opioid-treatment.	[130] 1a [131] 1b [132] 1a	A
6.3 We suggest the use of an epidural catheter analgesia with either local anesthetics or in combination with an opioid, as these have been shown to be more effective than a sole epidural opioid administration in the treatment of pain (133).	[133] 1a	B
6.4 Neuraxial regional analgesia procedures should be atraumatic. If this is not possible, the procedure should be aborted and the patient should be closely monitored for possible complications (110). <i>Upgrading: relevance, safety</i>	[110] 5	B

6.5 In order to enable early detection of neurological complications, we recommend a sedation level corresponding to RASS 0/-1 at the time of catheter insertion, every 8 hours for the first 24 hours, and thereafter at least once daily (110). <i>Upgrading: relevance, safety</i>	[110] 5	A
6.6 Patients under anticoagulant therapy receive a neuraxial analgesia, we recommend that the guidelines of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI) regarding time intervals for administration of antithrombotic agents be closely followed (134, 135). <i>Upgrading: relevance, safety</i>	[134-135] 5	A
6.7 For an optimized pain therapy and the early detection of complications, we recommend daily clinical examinations (monitoring of the catheter for dislocations, hemorrhage, signs of infection and change of dressing), quality control, and dose adjustment as needed (136, 137). <i>Upgrading: relevance, safety</i>	[136-137] 2a	A
6.8 If complications are suspected, we recommend that diagnostic and therapeutic measures be initiated immediately. Should this not be possible, due to patient related or organizational issues, we recommend not using the catheter. <i>Upgrading: relevance, safety</i>	5	A
6.9 We suggest the development of local standards for the use of regional analgesic techniques in the ICU, so as to improve patient safety and facilitate the decision making process (138). <i>Upgrading: relevance, safety</i>	[138] 4	B

Table 11: Analgesia and regional analgesia

Sedation	LoE	GoR
5.c.1 We recommend a target RASS of 0/-1 for all ICU patients (21, 22).	[21] 1b [22] 1b	A
5.c.2 We recommend that sedation be reserved only for patients with special situations / indications (e.g. increased intracranial pressure) (22, 21), and not used generally.	[22] 1b [21] 1b	A
5.c.3 We recommend that the following aspects be considered regarding the choice of sedatives: 1) Specific indication and individual goal of sedation. 2) Pharmacokinetics and pharmacodynamics. <i>Upgrading: relevance</i>	5	A
5.c.4 We recommend the preferential use of controllable sedatives for sedation of ICU-patients (139-146).	[139] 2b [140-144] 1b [145] 2b [146] 1a	A

Table 12: Sedation

Moderate/deep sedation (target RASS ≤-2)	LoE	GoR
5.d.1 In case of mechanical ventilation, we recommend the use of propofol (off-label-use: after 7 days of usage and/or under 16 years of age; dosage limitation: ≤4mg/kg/hr) (147).	[147] 1a	A
5.d.2 Volatile anesthetics may be considered for mechanically ventilated patients, if short wake-up times are desired (148-154). <i>Downgrading: individual indication</i>	[148] 2b [149-154] 1b	0
5.d.3 Midazolam may be considered, under adequate monitoring of sedation depth, for sedation with target RASS ≤-2 (155). <i>Downgrading: alternatives</i>	[155] 1a	0
5.d.4 If there are no contraindications, we recommend daily spontaneous awakening trial (SAT) and spontaneous breathing trial (SBT) only in patients with a RASS ≤-2 (30, 31).	[30] 1a [31] 1b	A

Table 13: Moderate/deep sedation (target RASS ≤-2)

Symptom oriented sedative therapy (target RASS 0/-1)	LoE	GoR
5.e.1 For the treatment of stress and vegetative reactions in adult ICU-patients, we suggest the use of alpha-2 agonists (156-158). <i>Downgrading: additionally, non-pharmacological strategies are relevant, reduce/treat causes of stress</i>	[156] 2b [157] 1b [158] 1b	B
5.e.2 For the treatment of anxiety and agitation, we suggest a bolus application of benzodiazepines (titrated to target RASS 0/-1) (146). <i>Downgrading: treat causes of agitation, inconsistent evidence, indication</i>	[146] 1a	B
5.e.3 For the treatment of psychotic symptoms (independent of delirium), we recommend the use of neuroleptics (33).	[33] 1a	A
5.e.4 We suggest maintaining a physiological day and night rhythm in all ICU-patients. Pharmacological [81] and non-pharmacological options (159) (e.g., improving environmental conditions, such as light and noise restriction, minimizing interventions during nighttime (126)) are available. <i>Downgrading: feasibility, costs</i>	[81] 1b [159] 3b [126] 1b	B

Table 14: Symptom oriented sedative therapy (target RASS 0/-1)

Therapy of delirium	LoE	GoR
5.f.1 We recommend the prompt initialization of a symptomatic therapy of delirium (160).	[160] 1b	A
5.f.2 Low-dose haloperidol, risperidone, olanzapine or quetiapine may be considered for the treatment of symptoms of delirium (33). <i>Downgrading: individual indication</i>	[33] 1a	0
5.f.3 In order to avoid withdrawal symptoms during weaning after long-term sedation, we suggest slowly tapering off drugs, as well as considering adjuvant drugs (e.g. alpha-2 agonists) (161). <i>Downgrading: individual indication</i>	[161] 1b	B
5.f.4 We recommend a continuous application of alpha-2 agonists for delirium therapy (34, 35).	[34] 1b [35] 1b	A

Table 15: Therapy of delirium

Weaning	LoE	GoR
5.g.1 We recommend the commencement of weaning as early as possible to avoid ventilation-associated complications, reduce ICU-LOS, and improve outcome (162, 21).	[162] 1b [21] 1b	A
5.g.2 We recommend combining a weaning and sedation protocols (in compliance with this guideline) (21, 162).	[21] 1b 162] 1b	A

Table 16: Weaning from mechanical ventilation

Treatment with neuromuscular blocking agents (NMBA)	LoE	GoR
7.1 We recommend using NMBAs in the ICU only for specific indications. <i>Upgrading: safety</i>	5	A
7.2 We recommend an adequate level of analgesia and sedation during the application of neuromuscular blocking drugs (39). <i>Upgrading: safety</i>	[39] 5	A
7.3 If sedation and NMBAs are required, we recommend the close monitoring of sedation and neuromuscular blockade depths (40). <i>Upgrading: clinical relevance, safety</i>	[40] 2b	A

Table 17: Treatment with neuromuscular blocking agents (NMBA)

Intra- and inter-hospital transports	LoE	GoR
8.1 During intra- and inter-hospital transports, we suggest that analgesics and sedatives be available and used on demand (41, 163-164). <i>Upgrading: relevance</i>	[163 + 164] 5 [41] 2b	B

Table 18: Intra- and inter-hospital transports

Pregnant and breastfeeding patients in the ICU	LoE	GoR
<p>B1.1 We recommend that the pharmacotherapy of acute pain in pregnant / breastfeeding women regard possible effects on the unborn / breastfed child.</p> <p><i>Upgrading: clinical relevance</i></p>	5	A
<p>B1.2 In order to prevent uterus atony during a postpartal ICU stay, we recommend avoiding drugs with a uterine relaxant side-effect for at least 7 days post-partum (165).</p>	[165] 1a	A
<p>B1.3 If needed, the use of opioids may be considered during every phase of pregnancy (with adequate monitoring of the child) (166-168).</p> <p><i>Downgrading: lack of evidence, safety</i></p>	[166] 1b [167] 4 [168] 4	0
<p>B1.4 Until 27+0 weeks of pregnancy, diclofenac may be considered as the first choice of NSAIDs for ICU-patients. After this period, diclofenac may not be used (169, 170).</p> <p>During pregnancy, paracetamol may be considered as the first choice of step-I analgesics for ICU-patients (171-176). ASS may be considered as a second choice until 28+0 weeks of pregnancy.</p> <p><i>Downgrading: lack of evidence, safety</i></p>	[169] 2b [170] 3b [171-176] 4	0
<p>B1.5 We suggest strict indications for using sedatives during pregnancy.</p> <p><i>Upgrading: safety</i></p>	5	B
<p>B1.6 Independent of current medication, we recommend the monitoring of breast milk for the accumulation of drugs that may put the child at risk.</p> <p><i>Upgrading: safety</i></p>	5	A
<p>B1.7 Opioids are sometimes indicated during the breastfeeding period. Fentanyl and morphine may be considered first choice. In children with apnoe-tendency, opioid use should be carefully considered (177-180).</p> <p><i>Downgrading: safety, individual indication</i></p>	[177-180] 2b, 3b	0
<p>B1.8 During breastfeeding, we suggest the use paracetamol or ibuprofen as first choice of step-I analgesics, and diclofenac as second choice.</p> <p><i>Upgrading: safety, lack of evidence</i></p>	5	B

Table 19: Pregnant and breastfeeding patients in the ICU

End-of-life care	LoE	GoR
<p>B2.1 Dying patients require the same patient-centered medical and nursing treatment as other ICU patients. We recommend a continuous monitoring and an adequate pharmacotherapy, so as to ensure that dying patients are free of discomfort.</p> <p><i>Upgrading: ethical relevance</i></p>	5	A
<p>B2.2 So as to reduce pain and anxiety, dying patients shall receive analgesics and anxiolytics on demand, even if this leads to an acceleration of the dying process (181) (182).</p> <p><i>Upgrading: relevance</i></p>	[181] 2b [182] 2a	A
<p>B2.3 We recommend avoiding the use of NMBAs in dying patients, as these impair the clinical assessment of symptoms.</p> <p><i>Upgrading: relevance</i></p>	5	A

Table 20: End-of-life care

Patients with severe burn injuries	LoE	GoR
B3.1 We suggest using a multimodal concept for analgesia, adjuvants, and non-pharmacological strategies in patients with severe burn injury (45).	[45] 2a	B
B3.2 For analgesia, we do not recommend the continuous intravenous use of lidocaine. (183).	[183] 1a	A
B3.3 In adult burn patients, the use of co-analgesics, such as gabapentin, may be considered adjunctively to opioids (184).	[184] 3b	0
B3.4 We suggest the use of ketamine to reduce secondary hyperalgesia (185, 186), and the opioid demand (187) of burn patients.	[185] 1b [186] 1b [187] 4	B
B3.5 We suggest the use of alpha-2 agonists for sedation, as they have been shown to be more effective on burn patients as other drugs (e.g. benzodiazepines) (188). <i>Downgrading: individual indication</i>	[188] 1a	B
B3.6 The topical application of lidocaine may be considered during dressing changes, as it alleviates pain during the procedure (189). <i>Downgrading: individual indication</i>	[189] 1b	0
B3.7 We suggest using virtual reality (VR) as a non-pharmacological intervention, in addition to the pharmacological therapy of pain and anxiety (190). <i>Downgrading: availability</i>	[190] 1a	B

Table 21: Patients with severe burn injuries

Burn-injured children	LoE	GoR
B3a.1 We recommend using standardized protocols and training programs for analgesia and sedation during dressing changes in burned children (46). <i>Upgrading: relevance</i>	[46] 5	A
B3a.2 For the of procedural pain, we suggest the use of ketamine over opioids (191).	[191] 2b	B
B3a.2 The combination of non-pharmacological procedures (massage in non-burned areas, hypnosis, and virtual reality) with opioids is more effective at alleviating pain than a single opioid analgesia. Therefore, we suggest using non-pharmacological procedures in combination with opioids in burn-injured children (192), (193), (194). <i>Downgrading: availability</i>	[192] 1b [193] 1b [194] 1b	B
B3a.3 For procedural sedation during dressing changes in burned children, the use of dexmedetomidine may be considered (195). <i>Downgrading: off-label-use</i>	[195] 1b	0

Table 22: Burn-injured children

Multiple trauma patients	LoE	GoR
B4.1 Ketamine may be considered in combination with midazolam and/or propofol for short procedures in trauma patients.	5	0
B4.2 We suggest no longer the use of etomidate for procedural sedation on critically ill trauma patients (49, 196-199). <i>Downgrading: inconsistent evidence</i>	[49] 1a [196] 3b [197] 1b [198] 2b [199] 1a	B

Table 23: Multiple trauma patients

Patients with intracranial hypertension	LoE	GoR
B5.1 According to current evidence, there is no evidence for the use of a specific monitoring tool able to assess analgesia or sedation of ICU patients with severe traumatic brain injury or intracranial hypertension. We recommend frequent neurological examinations in these patients (50).	[50] 1a	A
B5.2 In patients with severe traumatic brain injury or intracranial hypertension, we recommend an adequate analgesia and sedation with a well-defined sedation targets (in terms of target RASS) (200).	[200] 1a	A
B5.3 We suggest the use of ketamine racemate during mechanical ventilation (constant paCO ₂) and additive sedation with GABA _A -receptor-agonists (suppression of excitation) in patients with severe traumatic brain injury and intracranial hypertension (201, 202). <i>Downgrading: off-label-use</i>	[201] 1a [202] 1a	B
B5.4 We suggest the use of a ketamine-racemate / midazolam-based or an opioid / midazolam-based sedation regimen in mechanically ventilated patients with severe traumatic brain injury and intracranial hypertension (201, 202). <i>Downgrading: off-label-use, individual indication</i>	[201] 1a [202] 1a	B
B5.5 A S(+)-ketamine / methohexital-based or a fentanyl / methohexital-based sedation strategy may be considered in mechanically ventilated patients with severe traumatic brain injury and intracranial hypertension (203, 204). <i>Downgrading: individual indication</i>	[203] 2b [204] 2b	0
B5.6 We suggest the monitoring the mean arterial pressure during continuous application of opioids (remifentanyl, sufentanyl, fentanyl, morphine) in patients with intracranial hypertension (203-205).	[203-205] 2b	B
B5.7 The favourable pharmacokinetics of remifentanyl allows for a rapid neurological assessment. Therefore, we suggest the preferential use of remifentanyl over other opioids for analgesia in NICU-patients, as long as the duration of sedation is expected to last less than 72 hours (51, 206-209).	[206] 2b [207] 2a [51] 2a [208] 2a [209] 2b	B
B5.8 We suggest avoiding bolus administration of opioids whenever possible. In the exceptional cases where it is necessary, MAP and ICP should be monitored (210). <i>Downgrading: problem of steerability</i>	[210] 1a	B
B5.9 For traumatic brain injury patients, the propofol-based and midazolam-based sedation regimens are similarly safe. We suggest the preferential use of propofol if rapid neurological assessments are necessary (210). <i>Downgrading: individual medical situation/indication</i>	[210] 1a	B
B5.10 We do not recommend a high-dose barbiturate as prophylaxis for intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury (200, 211, 212).	[200] 1a [211] 1b [212] 1b	A
B5.11 We suggest using a high-dose barbiturate therapy only in patients where surgical and other pharmacological interventions have failed to control intracranial hypertension. In such cases, the therapy should only take place under EEG monitoring, and as long as hemodynamic stability can be ensured (213-216). <i>Downgrading: individual indication</i>	[213] 1a [214] 1a [215] 1b [216] 1b	B

Table 24: Patients with intracranial hypertension

Cardiac surgery	LoE	GoR
<p>B6.1 We suggest using short acting opioid analgesics, such as remifentanyl, in combination to a sedative (217, 218).</p> <p><i>Downgrading: individual indication</i></p>	[217] 1b [218] 1b	B
<p>B6.2 For patients that are awake and cooperative, we suggest the preferential use of patient-controlled analgesia (PCA) to a nurse-controlled analgesia (219).</p> <p><i>Downgrading: small studies</i></p>	[219] 1a	B

Table 25: Cardiac surgery

Patients on ECLS	LoE	GoR
<p>B7.1 We recommend a strict definition of sedation targets for patients on ECLS, including frequent clinical monitoring and continuous adjustment of the level of sedation required.</p> <p><i>Upgrading: relevance</i></p>	5	A
<p>B7.2 We suggest taking the following aspects under consideration when defining the target RASS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECLS patients have numerous risk factors for the development of PTSD (220), - A higher level of alertness allows the patient to actively partake in physical exercises (221) - A target RASS = 0 is feasible and save (57-61). 	[220] 3b [221] 4 [57] 2b [58] 4 [59] 2b [60] 3b [61] 3b	B

Table 26: Patients on extracorporeal life support systems (ECLS)

Monitoring of analgesia in children	LoE	GoR
C.1.a.1 We recommend using age-adapted, validated scoring systems for the therapy and monitoring of analgesia, sedation, and delirium in children (65).	[65] 1a	A
C.1.a.2 We recommend using patient-centered therapy strategies for analgesia, sedation, anxiety, and delirium, with individual targets for therapy. <i>Upgrading: clinical relevance</i>	5	A
C.1.a.3 If possible, children shall evaluate their pain-level by self-assessment (66). <i>Upgrading: clinical relevance</i>	[66] 2b	A
C.1.a.4 For pediatric pain assessment, we recommend the use of behavioral characteristics such as facial expression, crying, motor activity, posture, restlessness, apathy, as well as appearance as valid indicators (222), (223).	[222] 1b [223] 1b	A
C.1.a.5 For children from the age of four, we recommend using the Faces Pain Scale – revised for self-assessment of pain (67). For school-aged children, the alternative use of numeric rating scales or visual analogue scales is possible.	[67] 1b	A
C.1.a.6 For non-ventilated infants and children up to four years of age, we recommend using the <i>Children's and Infants Postoperative Pain Scale (CHIPPS, in German KUSS)</i> or the <i>Comfort-B Scale</i> for postoperative pain assessment, as it has been shown to be valid and reliable (224) (225).	[224] 1b [225] 1b	A
C.1.a.7 For ventilated infants and children up to four years of age, we recommend using the <i>Comfort-B Scale (observational scale)</i> for the acute postoperative pain assessment (225).	[225] 1b	A
C.1.a.8 We recommend the use of specific instruments (e.g. Paediatric Pain Profile or Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised) for the pain assessment of children and adolescents who are not able to communicate due to severe cognitive impairment (226, 227). <i>Upgrading: relevance</i>	[226] 2b [227] 2b	A
C.1.a.9 There is no evidence-based recommendation for a specific neonatal pain scale. In cases of prolonged pain, for example, the COMFORTneo scale or the Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) may be considered (225, 228). <i>Downgrading: lack of evidence</i>	[225] 1b [228] 2b	0
C.1.a.10 Following a continuous therapy, we suggest considering the possibility of an opioid withdrawal (229). The Finnegan-Score Monitoring tool is available to assess opioid-withdrawal in neonates, whereas the SOS (230) and the WAT-1 (231) scores are available for children and adolescents. <i>Downgrading: individual risk</i>	[229] 1a [230] 2b [231] 1b	B

Table 27: Monitoring of analgesia in children

Monitoring of sedation in children	LoE	GoR
C.1.b.1 The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) and the COMFORTneo scale may be considered for the depth of sedation assessment in premature and full-term infants (228, 232-237).	[228] 2b [232] 1b [233] 1b [234] 1b [235] 2b [236] 2b [237] 2b	0
C.1.b.2 As an observational scale, we recommend using the Comfort-B Scale to assess the depth of sedation in neonates and children (238).	[238] 1b	A
C.1.b.3 Following a continuous sedative therapy, we suggest considering the possibility of a sedative withdrawal (especially as seizure). The Finnegan-Score Monitoring tool is available to assess sedative-withdrawal in neonates, whereas the SOS and the WAT-1 scores are available for children and adolescents (229-231).	[229] 1a [230] 2b [231] 1b	B

Table 28: Monitoring of sedation in children

Monitoring of delirium in children	LoE	GoR
C.1.c.1 We recommend conducting frequent and specific screening for delirium with a validated pediatric delirium score e.g. pCAM-ICU, CAP-D, and PAED-Scale) (72-74).	[72] 1b [73] 1b [74] 1b	A

Table 29: Monitoring of delirium in children

Analgesia in children	LoE	GoR
C.2.a.1 We recommend an individual pain therapy adapted to the current situation, independent from the requirement of sedation (239). <i>Upgrading: relevance</i>	[239] 2a	A
C.2.a.2 For neonatal and paediatric ICUs, we suggest using a continuous intravenous opioid administration for severe pain (240, 241).	[240-241] 2b	B
C.2.a.3 We suggest avoiding an opioid-withdrawal by gradually tapering-off a continuous therapy. <i>Upgrading: relevance</i>	5	B
C.2.a.4 For older children, we recommend a combination of an opioid with a non-opioid in cases of severe pain (242-245).	[242-245] 1b	A
C.2.a.5 For pain therapy in children, we suggest considering the use of local, regional, peripheral, and neuroaxial analgesia (246).	[246] 2b	B
C.2.a.6 Patient controlled analgesia (PCA) may be considered for children above the age of five. In younger children, a parent-controlled or nurse-controlled analgesia can be useful (247).	[247] 4	0
C.2.a.7 We recommend supportive measures for acute procedural pain in neonates, such as the administration of oral glucose or saccharose, as well as non-pharmacological measures (non-nutritive suction, breast-feeding, facilitated tucking, kangarooing, etc). (248, 249).	[248] 1a [249] 1b	A

Table 30: Analgesia in children

Non-pharmacological procedures in children	LoE	GoR
C.2.b.1 We suggest regarding every corrigible environmental factor, and a attentive treatment should be ensured (244). <i>Upgrading: relevance</i>	[250] 4	B
C.2.b.2 We suggest supporting a normal sleep pattern, particularly an adequate light and noise reduction, and the sleep-wake cycle of the patient should be considered (239). <i>Upgrading: relevance</i>	[239] 5	B

Table 31: Non-pharmacological procedures in children

Sedation in children	LoE	GoR
C.2.c.1 If there is a need for continuous sedation in children, we suggest a careful titration to the lowest possible dosage. However, there is currently no pediatric sedation strategy that has been validated by randomized controlled trials (251, 252). <i>Downgrading: individual indication</i>	[251] 1a [252] 5	B
C.2.c.2 Midazolam may be considered for sedation in older, critically ill children who require intravenous sedation. This may be administered continuously (253).	[253] 4	0
C.2.c.3 Continuous intravenous administration of alpha-2 agonists (Clonidine or dexmedetomidine) may be considered for sedation of pediatric ICU patients in order to reduce vegetative reactions. It can be given as an adjuvant or alternatively to midazolam (254-257, 284). <i>Downgrading: off-label-use</i>	[254] 1b [255] 1b [256] 1b [257] 2b [284] 1b	0
C.2.c.4 Daily Sedation Interruptions may be considered in neonates and small infants in order to avoid oversedation (258, 259). <i>Downgrading: individual indication</i>	[258] 2b [259] 1b	0
C.2.c.5 In older, critically ill children, we suggest the use of enteral sedatives as early as possible (260). <i>Downgrading: individual indication</i>	[260] 1b	B
C.2.c.6 We recommend that the long-term sedation of neonates be undertaken only after critical risk-benefit analysis, and in very exceptional cases, such as life-threatening, otherwise uncontrollable agitation (261).	[261] 1a	A
C.2.c.7 In the rare cases when neonate sedation is required, we suggest the preferential use of morphine over midazolam (262). <i>Downgrading: insufficient evidence at this point of the review</i>	[262] 1a	B
C.2.c.8 For premature and full-term neonates, we suggest that chloral hydrate (orally or rectally) and phenobarbital should be used only after a careful risk-benefit analysis (particular consideration should be given to the effects on cerebral development and duration of ventilation) (263-269).	[263] 2a [264] 2a [265] 5 [266] 1a [267] 2a [268] 1a [269] 5	B
C.2.c.9 In order to avoid sedative withdrawal, one may consider gradually tapering-off these drugs following a continuous therapy.	5	0

Table 32: Sedation in children

Therapy of delirium in children	LoE	GoR
C.2.d.1 For the treatment of delirium in children, we suggest a combination of symptomatic, pharmacological, non-pharmacological, psychological and social interventions, as well as differential diagnoses regarding the potential causes (75, 270, 271).	[270] 4 [271] 4 [75] 3b	B

Table 33: Therapy of delirium in children

Monitoring in the elderly	LoE	GoR
D1.1 Since advanced age is a strong risk factor for hypoactive delirium in ICU patients, we recommend a frequent, active screening for delirium for elderly patients (119, 120, 272). <i>Upgrading: clinical relevance</i>	[272] 2b [119] 2b [120] 2b	A
D1.2 In patients with advanced dementia, the "PAINAD Scale" (pain assessment in advanced dementia) may be considered for pain assessment (273, 274). <i>Downgrading: individual indication</i>	[273] 2b [274] 2b	0
D1.3 In order to assess pain intensity in elderly patients, we recommend the use The Faces Pain Scale (FPS) and the Verbal Rating Scale (VRS), as they have been shown to be reliable and valid. (275).	[275] 1b	A

Table 34: Monitoring in the elderly

Treatment strategies in the elderly	LoE	GoR
D2.1 For geriatric patients with further risk factors for a delirium, we suggest the administration of a low-dose haloperidol or rivastigmin prophylaxis (98, 276). <i>Downgrading: individual indication</i>	[98] 1b [276] 1b	B
D2.2 For geriatric patients, we suggest the nightly administration of melatonin as a prophylaxis for delirium (81). <i>Downgrading: availability</i>	[81] 1b	B
D2.3 Regarding the administration of benzodiazepines for elderly patients, we recommend strict indications and a gradual dosage to target RASS (277).	[277] 1b	A
D2.4 For elderly patients at high risk for delirium, we recommend avoiding anticholinergic drugs (278).	[278] 1a	A

Table 35: Treatment strategies in the elderly

Economy, quality assurance, and implementation of the guideline	LoE	GoR
E.1 We recommend that the management of analgesia, sedation and delirium in the ICU be compliant to the guidelines, and subject to a continuous quality review (82).	[82] 1a	A
E.2 Provided that the ICU nursing staff shows specific and qualified knowledge, experience, and skill, they may control the management of analgesia and sedation (using a syringe pump) according to predetermined protocols and doctor's orders (141, 279, 280). <i>Downgrading: individual clinical setting</i>	[141] 1b [279] 1b [280] 3b	0
E.3 In order to increase therapeutic safety and to facilitate decision-making, we recommend the implementation of internal standards for analgesia, sedation and treatment of delirium (including the use of sedation protocols) (21, 281).	[21] 1b [281] 2b	A
E.4 For the consistent implementation of guidelines and standards, we recommend the regular training of personnel in their application (83, 282, 283).	[83] 2b [282] 1b [283] 1a	A

Table 36: Economy, quality assurance, and implementation of the guideline

S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. Revision 2015 (DAS-Leitlinie 2015) – Kurzversion

Zusammenfassung

Die vorherige Version der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wurde 2010 unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) publiziert. Neue Evidenz aus Studien ebenso wie neue Leitlinien, u.a. die 2013 erschienene Leitlinie der U.S.-amerikanischen Society of Critical Care Medicine (SCCM), des American College of Critical Care Medicine (ACCM) und der American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), gaben nicht nur Anlass zu einem Update der deutschen Empfehlungen von 2010. Für die Fortschreibung der S3-Leitlinie wurden eine Neuformulierung von klinisch relevanten Schlüsselfragen und die signifikante Erweiterung der Leitlinie um neue Facetten der Behandlung, wie zum Beispiel das Schlafmanagement, notwendig. Dazu wurde die systematisch gesuchte Literatur nach Kriterien des Oxford Centre of Evidence Based Medicine bewertet. Der enorme Evidenzkörper bildete die Grundlage für die Empfehlungen, die von Mandatsträgern aus 17 Fachgesellschaften konsentiert wurden. In den Empfehlungen wurden die Grade „A“ (starke Empfehlung), „B“ (Empfehlung) und „O“ (offene Empfehlung) gewählt. Als Ergebnis dieses Prozesses liegt nun die weltweit umfassendste, interdisziplinär erarbeitete evidenz- und konsensbasierte Stufe 3 Leitlinie vor. Die Leitlinie richtet sich an alle auf der Intensivstation tätigen Berufsgruppen, die Empfehlungen berücksichtigen alle intensivmedizinisch-behandelten Patientengruppen. Sie stellt einen Leitfaden zur symptomorientierten Prävention, Diagnostik und Therapie von Delir, Angst, Stress und der protokollbasierten Analgesie, Sedierung und dem Schlafmanagement in der Intensivmedizin für Erwachsene und Kinder dar.

Schlüsselwörter: Leitlinie, Analgesie, Sedierung, Delir, Angst, Stress, Schlaf, Monitoring, Therapie, Intensivmedizin

DAS-Taskforce 2015:

Ralf Baron¹
Andreas Binder¹
Rolf Biniek¹
Stephan Braune²
Hartmut Buerkle³
Peter Dall⁴
Sueha Demirakca⁵
Rahel Eckardt⁶
Verena Eggers³
Ingolf Eichler⁷
Ingo Fietze⁸
Stephan Freys⁹
Andreas Fründ¹⁰
Lars Garten⁵
Bernhard Gohrbandt⁷
Irene Harth⁵
Wolfgang Hartl⁹
Hans-Jürgen Heppner⁶
Johannes Horter³
Ralf Huth⁵
Uwe Janssens²
Christine Jungk¹¹
Kristin Maria Kaeuper¹²
Paul Kessler³
Stefan Kleinschmidt³
Matthias Kochanek¹³
Matthias Kumpf⁵
Andreas Meiser³
Anika Mueller³
Maritta Orth⁸
Christian Putensen³
Bernd Roth⁵
Michael Schaefer¹⁴
Rainhild Schaefers¹²
Peter Schellongowski¹³
Monika Schindler⁵

Reinhard Schmitt¹⁵
Jens Scholz³
Stefan Schroeder¹⁶
**Gerhard
Schwarzmann¹⁵**
Claudia Spies³
Robert Stingle¹
Peter Tonner³
Uwe Trieschmann³
Michael Tryba³
Frank Wappler³
Christian Waydhas¹⁷
Bjoern Weiss³
Guido Weisshaar⁵

- 1 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- 2 Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN)
- 3 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
- 4 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie & Geburtshilfe (DGGG)
- 5 Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- 6 Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- 7 Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
- 8 Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
- 9 Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- 10 Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
- 11 Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- 12 Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)
- 13 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

- 14 Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)
- 15 Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF)
- 16 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
- 17 Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Einleitung

Die 2010 publizierte S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wurde interdisziplinär von Mandatsträgern aus 12 Fachgesellschaften konsentiert. Seit der Publikation der letzten Leitlinie ist der Evidenzkörper erheblich gewachsen. Neue Evidenz aus Studien ebenso wie neue Leitlinien (u.a. die 2013 erschienene Leitlinie der U.S.-amerikanischen *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, des *American College of Critical Care Medicine (ACCM)* und der *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*) gaben nicht nur Anlass zu einem Update der deutschen Empfehlungen von 2010, sondern machten auch eine Neuformulierung von klinisch relevanten Schlüsselfragen und die signifikante Erweiterung der Leitlinie um neue Facetten der Behandlung, wie zum Beispiel dem Schlafmanagement, notwendig.

Die neu bearbeitete S3-Leitlinie hat zum Ziel als Leitfaden zur symptomorientierten Prävention, Diagnostik und Therapie von Delir, Angst, Stress und der protokollbasierten Analgesie, Sedierung und dem Schlafmanagement in der Intensivmedizin für Erwachsene und Kinder zu dienen. Für dieses Thema ist sie weltweit die umfassendste Evidenz- und Konsensus-basierte Leitlinie und ist im nationalen Konsens aus nunmehr 17 Fachgesellschaften unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) entstanden. Damit sind Zielgruppe der Leitlinie alle auf der Intensivstation tätigen Berufsgruppen. Die Empfehlungen gelten für alle intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten, jeden Alters, jeden Schweregrades der Erkrankung und sind unabhängig von Komorbiditäten.

Delir und Koma sind die häufigsten syndromatischen Formen der zerebralen Dysfunktion im Rahmen einer kritischen Erkrankung. Schmerzen, Stress und Schlaflosigkeit sind typische Symptome, die im Rahmen der Behandlung auftreten können, Delirien verursachen und

das Behandlungsergebnis verschlechtern. Ein frühes Management kann den Heilverlauf und das Behandlungsergebnis nachhaltig verbessern, indem es insbesondere die Sterblichkeit reduziert und das funktionelle Langzeitergebnis positiv beeinflusst. Das Grundprinzip folgt den Vorgaben der „*Early Goal Directed Therapy*“ (EGDT) mit frühen, evidenzbasierten Zielvorgaben, dem Messen von klinischen Parametern und der zielgesteuerten pharmakologischen Therapie. Flankiert wird sie von einem nicht-pharmakologischen Präventions- und Therapieansatz. **Der intensivmedizinisch behandelte Patient soll wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an seiner Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können.**

Sedierung wurde mit Absicht im Titel der Leitlinie belassen. Indikationsstellung und Durchführung einer Sedierung bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit, um Patienten nicht akzidentell durch Übersedierung zu schaden. Im Sinne unserer Patientinnen und Patienten ist der zurückhaltende und umsichtige Umgang mit Sedativa und Analgetika unter der höchsten Prämisse des wachen und kooperativen Patienten klinisch umsetzbar, sicher und einzufordern.

Methoden

Bei vorliegender Leitlinie handelt es sich um eine Leitlinie der Entwicklungsstufe S3 (evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie). Die Leitliniengruppe hat 49 Mitglieder, die sich aus Delegierten der verschiedenen Fachgesellschaften zusammensetzen. Leitliniengruppenmitglieder wurden von den jeweiligen Fachgesellschaften bestimmt und haben Arbeitsgruppen formiert, die Schlüsselfragen formuliert und dazu Suchstrategien entwickelt haben. Die Ergebnisse wurden in einer Vorversion zusammengefasst und schließlich der Gruppe zur Diskussion gestellt. Die Gruppenkommunikation fand auf Konsensuskonferenzen und fernmündlich per Mail koordiniert über die DGAI statt. Die systematische Literaturrecherche wurde von einem Rechercheteam durchgeführt und dann dezentral von den Arbeitsgruppen bewertet. Zeitpunkt der Primärrecher-

che war 04-05/2014. Aktuelle Evidenz wurde im Bedarfsfall manuell ergänzt. Der Evidenzgrad (Level of Evidence – LoE) wurde für jede Studie einzeln nach dem Oxford System bestimmt [1]. Die Literaturübersicht in den Statements lässt für jede Studie den Evidenzgrad erkennen. Alle Leitliniengruppenmitglieder hatten Zugang zur Literatur. Die Suchstrategie für die Identifizierung von Evidenz, ebenso die Ein- und Ausschlusskriterien für Literatur, sind detailliert im separaten Methodenreport hinterlegt. Dieser beinhaltet eine Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen sowie die Publikationszeitspanne für die berücksichtigte Literatur. Als Quellen wurden elektronische Datenbanken, Leitliniendatenbanken und manuell Kongressbeiträge gesucht. Zur Identifikation von „grauer Literatur“ wurden Leitlinienmitglieder angehalten Artikel in die Diskussion miteinzubringen. Zur systematischen Leitliniensuche wurden das Register der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien.html>) sowie das Guidelines International Network (G I N) (<http://www.g-i-n.net/>) herangezogen. Im Konsensusverfahren wurde entsprechend dem Regelwerk der AWMF bei einzelnen Empfehlungen überprüft, ob diese daraus übernommen bzw. adaptiert werden können. Kulturelle Adaptationen wurde nach Empfehlungen der *ADAPTE-Collaboration* vorgenommen [2]. Vor Abstimmung und Mitarbeit hat jedes Mitglied der Leitliniengruppe Angabe zu einem möglichen Interessenkonflikt abgegeben. Interessenkonflikte werden regelmäßig aktualisiert, wenn notwendig. Zum Abstimmungszeitpunkt bestehende Interessenkonflikte sind zentral hinterlegt. Gruppenmitglieder, die einen COI (conflict of interest) zu einem bestimmten Thema angegeben haben, wurden zur Enthaltung verpflichtet (Umgang mit Interessenkonflikten der LL-Gruppe). Abstimmungsverfahren wurden unter Aufsicht eines AWMF-Mitarbeiters während der Konsensuskonferenzen oder fernmündlich mittels Online-DELPHI-Verfahrens der AWMF durchgeführt. Als Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation, GoR) wurden 0 = offene Empfehlung (kann), B = Empfehlung (sollte), A = starke Empfehlung (soll) für oder gegen eine Intervention/Maßnahme angegeben. Signifikante Abweichungen von Evidenzgrad und Empfehlungsgrad kamen zustande, wenn ein Hochstufen (*up-grading*) oder Herunterstufen (*down-grading*) beantragt wurde (z.B. wegen ethischer Relevanz oder fehlender Möglichkeit Studien durchzuführen). Expertenmeinungen und konsensusbasierte Entscheidungen wurden nur für klinisch relevante Schlüsselfragen zugelassen, wenn keine Evidenz vorlag. Vor Publikation ist die Leitlinie von den Präsidien der Fachgesellschaften begutachtet und freigegeben worden. Das Aktualisierungsprotokoll wurde eingehalten. Die nächste reguläre Wiederaufnahme der Leitlinientätigkeit ist für 2018 geplant, im Bedarfsfall kann die Leitlinie vorher modifiziert werden (z.B. bei grundlegender Änderung des Evidenzkörpers).

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen

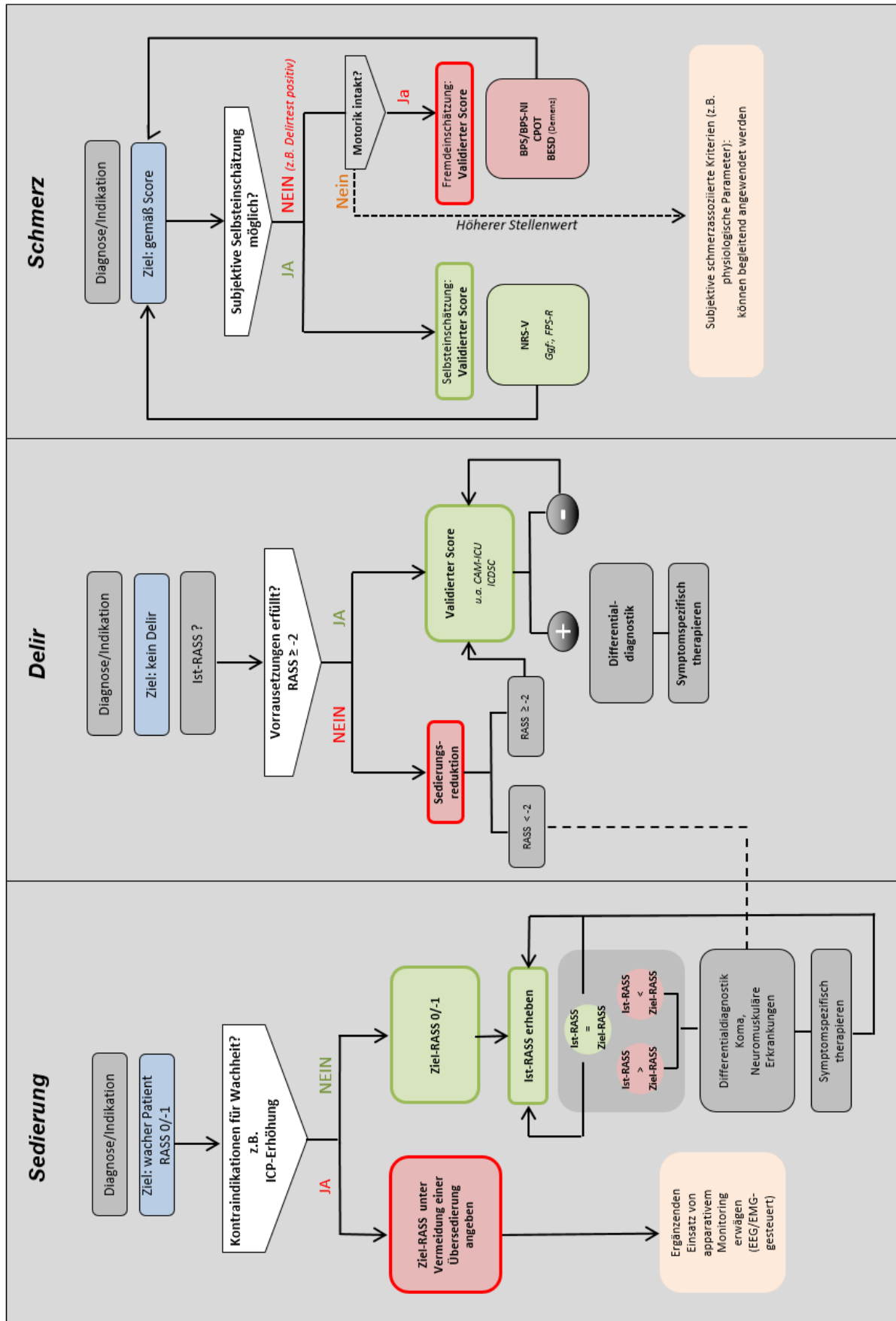
Risiko und Prävention des intensivmedizinischen Delirs

Schmerzen, Stress, Angst und ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus sind häufige Symptome, die im Rahmen einer intensivstationären Behandlung auftreten und das Auftreten vom intensivmedizinischen Delir begünstigen [3]. Das Delir ist die häufigste Form einer zerebralen Dysfunktion bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten. Dies beeinträchtigt nicht nur kurzfristig die Genesung (im Sinne einer verlängerten Beatmungs-, und Verweildauer sowie einer erhöhten Mortalität) [4], [5], [6], sondern führt zu kognitiven Langzeitstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen und Einschränkungen der Lebensqualität [7]. Für das intensivmedizinische Delir sind neben relevanten Risikofaktoren diverse effektive pharmakologische und nicht-pharmakologische Präventionsstrategien etabliert. Die Risikofaktoren für ein Delir umfassen neben Basisfaktoren auch behandlungsassoziierte Faktoren, und zusätzlich psychologische, soziale und iatrogene Faktoren [8]. Auf das Vorliegen von Risikofaktoren soll während der intensivmedizinischen Behandlung geachtet werden, um frühzeitig präventive Maßnahme einsetzen zu können. Nicht-pharmakologische Maßnahmen erwiesen sich besonders effektiv zur Prävention eines Delirs und sollen daher bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden. Dringend empfohlen wird, eine Sedierung zu vermeiden, da eine Übersedierung den Behandlungserfolg erheblich verschlechtert [9]. Eine pharmakologische Delirprävention ist lediglich Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir vorbehalten. Diese Leitlinie richtet sich auf Grund der Vielfalt der präventiven und therapeutischen Maßnahmen an alle auf der Intensivstation tätigen Berufsgruppen, an die Patienten und Angehörigen (Tabelle 1–3).

[Alle Tabellen werden im Anschluss an den Artikel aufgeführt.]

Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Angst, Stress und Schlaf

Grundlegender Bestandteil patientenorientierter Therapiekonzepte in der Intensivmedizin ist ein regelmäßiges Festlegen von individuellen, patientenspezifischen Behandlungszielen und dem Überprüfen, in wie weit diese Ziele erreicht werden (*Goal Directed Therapy*). Sowohl zur Formulierung dieser Behandlungsziele als auch zum adäquaten Monitoring werden symptombezogene, validierte Messinstrumente eingesetzt. Das Monitoring mit validierten klinischen Messinstrumenten beeinflusst das Behandlungsergebnis nachhaltig: die systematische Bewertung von Schmerzen, Sedierungsgrad und Delir selbst geht einher mit einer besseren Therapie von Schmerzen, einer Senkung der Inzidenz nosokomialer Infektionen,



Erhebung und Dokumentation bedarfsgerecht, mindestens einmal pro Schicht (in der Regel alle 8h)

Abbildung 1: Monitoring von Sedierung, Delir und Schmerz

RASS: Richmond Agitation, Sedation Scale; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist; BPS: Behavioral Pain Scale; BPS-NI: Behavioral Pain Scale, not intubated; CPOT: Critical Care Pain Observation Tool; FPS-R: Faces Pain Scale, revised

einer Verkürzung der Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer und einer Reduktion der Letalität [10], [11]. Daher soll der Standard für alle Intensivstationen sein, dass das Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung und Delir mindestens einmal pro Schicht (in der Regel alle 8 h) mit validierten klinischen Messinstrumenten durchgeführt und dokumentiert werden (Abbildung 1).

Die Evaluation von Angst anhand einer validierten Skala ist wünschenswert, da Angst häufig nicht richtig eingeschätzt und somit nicht richtig therapiert wird. Es stehen Kurzversionen von psychologischen Standardmessinstrumenten zur Verfügung (*State-Trait Anxiety Inventory*, *state subscale (STAI-s)* oder der *Brief Symptom Inventory*, *anxiety subscale (BSI-a)*), die eine Einschätzung von Angst valide und reliabel ermöglichen. Aus der Schmerzeinschätzung wissen wir, dass sich eindimensionaler Selbsteinschätzungsskalen als besonders praktikabel erwiesen haben um Therapiebedarf und Therapieerfolg zu messen. Untersuchungen aus dem Bereich der Angsterfassung zeigen, dass solche Skalen (z.B. *Linear Visual Analogue Scale* und die *Faces Anxiety Scale*) auch geeignet sind, Angst mit guter diagnostischer Validität zu erfassen [12]. Diesbezüglich besteht, insbesondere in Hinblick auf die Steuerbarkeit der Anxiolyse, weiter Forschungsbedarf.

Stress und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus sind weitere Symptome von intensivmedizinisch-behandelten Patienten, die den Heilverlauf nicht nur direkt negativ beeinflussen, sondern auch Risikofaktoren für schwerwiegende Komplikationen darstellen. Um Stress und Schlaf während des intensivstationären Aufenthaltes vergleichbar zu Analgesie, Sedierung, Delir und Angst zu bestimmen, fehlen derzeit einsetzbare Messinstrumente. Sicher ist, dass eine alleinige subjektive Beurteilung der Vitalparameter durch das behandelnde Personal nicht geeignet ist, um valide ein Monitoring von Stress an intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchzuführen [13]. Zum Monitoring von Schlaf fehlt es an einer validen Beurteilung von Schlafstadien bei intensivmedizinischen Patienten, zum anderen an praktisch durchführbaren Monitoringverfahren, die sich in die Routine eingliedern lassen [14] (Tabelle 4–9).

Therapeutische Konzepte

Siehe Abbildung 2.

Nicht-pharmakologische Konzepte

Siehe Tabelle 10.

Analgesie

Intensivmedizinisch-behandelte Patienten bedürfen einer individuell angepassten Schmerztherapie. Schmerzen haben deutlich negative Auswirkungen auf den Genesungsprozess und sind die häufigsten subjektiv empfundenen Stressoren bei Intensivpatienten. Daher muss eine suffiziente Analgesie bei allen Intensivpatienten – unab-

hängig von der Indikation einer Sedierung- durchgeführt werden. Dabei erfolgen potentiell schmerzhaft Maßnahmen unter präventiver analgetischer Abschirmung. Die Analgesie wird auf der Intensivstation vorwiegend Opioidbasiert durchgeführt [15], [16], [17], [18]. Die Rolle von Nicht-Opioid-Analgetika wird neu diskutiert, weil beispielsweise NSAID ein vergleichsweise geringes analgetisches Potential bei einem gleichzeitig für Intensivpatienten ungünstigen Nebenwirkungsprofil aufweisen. Eine patientenkontrollierten Analgesie wird empfohlen, sobald der Zustand des Patienten dies ermöglicht (RASS 0/–1 und kein Delir) [20]. Auch eine Kombination mit Regionalverfahren ist möglich [19] (Tabelle 11).

Sedierung

Die aktuelle Evidenz belegt, dass eine messbare Sedierung immer vermieden werden soll, solange keine zwingende Indikation für eine solche vorliegt [21], [22]. Eine tiefe Sedierung auch innerhalb der ersten 48 h geht mit einer erhöhten Mortalität, einer prolongierten Beatmungsdauer und einer verlängerten Intensiv- und Krankenhausverweildauer einher [23], [24], [25], [26]. Außerhalb spezieller Indikationen (z.B. chirurgische Indikationen, Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung oder zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bei drohender Hypoxie), soll das Ziel ein wacher, kooperativer Patient, der die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut toleriert (RASS 0/–1) sein. Grundlage ist die suffiziente Analgesie, die von einer möglichst spezifischen Therapie von Symptomen, wie Halluzinationen, Stress und Angst begleitet wird [27], [28], [29]. Patienten bedürfen keiner Aufwachversuche, wenn keine Sedierung durchgeführt wird. Der Stellenwert von täglichen Sedierungsunterbrechungen (*daily sedation interruption (DSI)*) zeigt sich in einem aktuellen systematischen Review nicht mehr der protokollbasierten Sedierung überlegen [30]. Der Ziel-RASS 0/–1 soll so früh wie möglich etabliert werden, da die ersten 48h der Intensivbehandlung entscheidend für das Behandlungsergebnis sehen. Daher sollte ein Sedierungsprotokoll dem Prinzip der „early goal directed therapy“ folgen (Tabelle 12).

Moderate oder tiefe Sedierung

Wenn die medizinische Indikation für eine tiefe Sedierung gestellt wird, müssen der Ziel-RASS und die Dauer bis zur Reevaluation festgelegt werden. Eine tiefe Sedierung wird mit einem Hypnotikum in Kombination mit einem Analgetikum durchgeführt. Die Wahl des Hypnotikums erfolgt unter Berücksichtigung der angestrebten Sedierungstiefe und einer guten Steuerbarkeit, wobei neben Propofol und Benzodiazepinen auch die inhalative Sedierung zur Auswahl stehen, sofern eine Übersedierung in jedem Fall vermieden werden soll. Wenn keine Kontraindikation vorliegt, soll bei Patienten mit Ist-RASS ≤ -2 ein täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch erfolgen [31] (Tabelle 13).

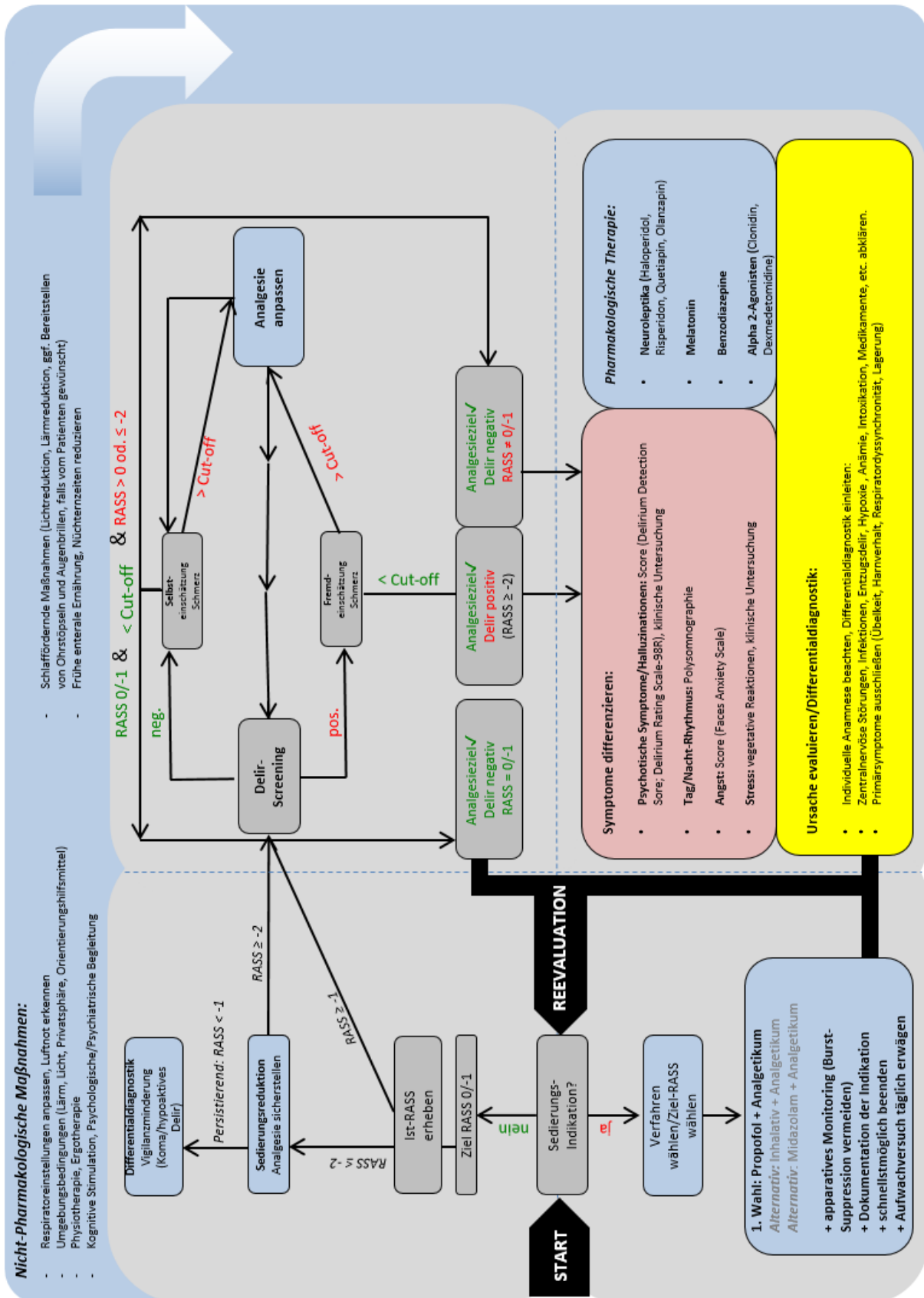


Abbildung 2: Symptomorientierte Therapie und Reduktion von Delir, Angst, Stress und protokollbasierte Analgesie, Sedierung und Schlafmanagement in der Intensivmedizin

Der Algorithmus stellt einen möglichen, leitliniengerechten Ablauf für erwachsene Patienten dar. RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale. Andere validierte Instrumente (Delir, Analgesie: Selbst und Fremdeinschätzung), vgl. bitte Addendum auf <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>.

Symptomorientierte Therapie mit Sedativa

Neben Schmerzen sind Stress, Angst, Agitation, psychotische Symptome und Schlafstörungen sind die häufigsten Symptome intensivmedizinisch-behandelter Patienten. Sie bedürfen einer gezielten, symptomorientierten Therapie. Neben nicht-pharmakologischen Maßnahmen und dem Beheben der Ursachen dieser Symptome kann eine pharmakologische Therapie notwendig sein. Zur Stressreduzierung und vegetativen Dämpfung stehen Alpha-2-Agonisten und zur Anxiolyse Benzodiazepine zur Verfügung (Tabelle 14).

Pharmakologische Therapie des Delirs

Präventive Maßnahmen zur Vermeidung eines Delirs sind effektiv und sicher durchführbar [32]. Falls ein Delir dennoch auftritt, muss es zeitnah symptomorientiert behandelt werden. Die Behandlung von produktiv-psychotischen Symptomen (im Rahmen eines Delirs oder auch ohne Delir) kann mit niedrig-dosierten Neuroleptika erfolgen [33]. Ebenfalls ist der Einsatz von Alpha-2-Agonisten zur Delirtherapie geeignet [34], [35]. Eine Besonderheit stellt das Alkoholentzugsdelir auf Intensivstationen dar, bei dem langwirksame Benzodiazepine indiziert sind [36] (Tabelle 15).

Entwöhnung von der Beatmung

Das Prozedere der Beatmungsentwöhnung wird in der neuen S2k-Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ über die AWMF-Leitlinie (020/015) dargestellt [37]. Das Management von Analgesie, Sedierung und Delirmanagement beeinflusst den Weaning-Prozess maßgeblich [38]. Um das Weaning zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen zu können, empfiehlt sich ein Weaningsprotokoll mit einem Sedierungsprotokoll zu kombinieren (Tabelle 16).

Neuromuskuläre Blockade (NMB)

Der generelle Einsatz einer neuromuskulären Blockade in der Intensivmedizin ist nicht mehr indiziert. Unter neuromuskulärer Blockade kann der Patient weder wach und aktiv an seiner Genesung teilnehmen, noch von Physiotherapie profitieren. Ist eine spezielle Indikation zu NMB gegeben, soll diese unter adäquater Analgesie und Sedierung [39] und unter Monitoring der Blockadetiefe [40] erfolgen und die Dauer auf die kürzest nötige Zeit begrenzt sein (Tabelle 17).

Intra- und Interhospitaltransporte

Besonders während Intra- und Interhospitaltransporten sind Bewegungen und oder Positionsänderungen des Patienten potentiell schmerzhaft Ereignisse. Daher ist eine symptomorientierte Therapie auch während eines Transportes fortzuführen und ggf. anzupassen [41]. Besonders bei Inter- und Intrahospitaltransporten soll eine inadäquate Sedierung (Über- und Untersedierung) vermie-

den werden, weil dies zu einer akuten Verschlechterung neurologischer und kardiovaskulärer Parameter führen kann (Tabelle 18).

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei speziellen Patientengruppen

Schwangere und Stillende in der Intensivmedizin

Die besondere Herausforderung bei der intensivmedizinischen Pharmakotherapie von schwangeren und stillenden Patientinnen ist die Wirkungen auf das ungeborene Kind/Muttermilch-ernährte Kind zu berücksichtigen. Generell ist die Evidenzlage zur Pharmakotherapie von Schwangeren auf Grund fehlender randomisiert-kontrollierter Studien lückenhaft. Bei gegebener Indikation für Opioide und Sedativa in Schwangerschaft und Stillzeit ist eine adäquate Überwachung des Kindes obligat (Tabelle 19).

Moribunde und Sterbende

Sterben ist ein Prozess, der von Angst, Stress und Schmerzen stark beeinflusst werden kann. Sterbende Patienten sollen daher den gleichen Anspruch auf eine patientenorientierte ärztliche und pflegerische Behandlung und Betreuung wie alle Intensivpatienten haben. Durch ein regelmäßiges Monitoring und eine hinreichende Pharmakotherapie bei sterbenden Patienten soll die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden, auch wenn dies zu einer Beschleunigung des Sterbeprozesses führt [42]. Die hier formulierten Leitlinien müssen im Zusammenhang mit der Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht [43] und den von der Bundesärztekammer veröffentlichten Grundsätzen zur ärztlichen Sterbebegleitung [44] betrachtet werden (Tabelle 20).

Brandverletzte Patienten

Schwere Brandverletzungen gehen mit starken Schmerzen, dem Problem einer möglichen Hyperalgesie und langen Verläufen einher. Neben einer adäquaten Basisanalgesie kann bei der Durchführung von verschiedenen Prozeduren (zum Beispiel Verbandswechsel) eine zusätzliche Analgesie (lokal und systemisch) und/oder prozedurale Sedierung notwendig sein. Zur Schmerztherapie von Verbrennungspatienten stehen multimodale Konzepte zum Einsatz von Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Maßnahmen zur Verfügung [45]. Besonders zur Analgesie und Sedierung brandverletzter Kinder sollen standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme eingesetzt werden [46] (Tabelle 21–22).

Polytraumatisierte Patienten

Zur Behandlung des Polytrauma wird auf die AWMF-Leitlinie zur Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung verwiesen (AWMF-Register Nummer 012/019) [47]. In der Literatur wird keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz zur Analgesie bei Schwerverletzten herausgestellt. Sowohl Opioiden (Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanyl) als auch Ketamin [48] (S-Enantiomer, Razemat) und adjunktiv Clonidin werden klinisch eingesetzt. Auf Grund der Nebennierensuppression und zahlreicher Alternativen sollte Etomidat nicht mehr für eine prozedurale Sedierung bei polytraumatisierten Patienten verwendet werden, obwohl in der Literatur bisher keine dauerhaften Auswirkungen auf den Heilverlauf beschrieben wurden (Tabelle 23).

Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck

Im Mittelpunkt der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma steht die Reduktion des Sekundärschadens. Auch wenn bisher nur geringe Evidenz dafür vorliegt, dass eine Analgosedierung direkt den intrakraniellen Druck (ICP) senkt, beginnt die Therapie von Patienten mit erhöhtem ICP mit einer tiefen Analgosedierung (RASS-5). Es existieren keine für dieses Patientenkollektiv validierte Monitoring-Systeme, so dass die allgemeinen Scores und apparativen Monitoring-Instrumente Anwendung finden [50]. Eine regelmäßige neurologische Untersuchung ist obligat. Zur Pharmakotherapie stehen bei der Auswahl der Medikation die in den allgemeinen Empfehlungen geforderten Anforderungen im Vordergrund. Darüber hinaus sollte das ideale Sedativum/Analgetikum in der Neurointensivmedizin den ICP senken unter Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdrucks (CPP), die zerebrale Hämodynamik einschließlich der Autoregulation erhalten, den zerebralen Stoffwechselgrundumsatz für Sauerstoff (CMRO₂) reduzieren, antikonvulsive und neuroprotektive Eigenschaften besitzen und eine rasche neurologische Beurteilung des Patienten nach Pausieren der Substanz ermöglichen [51] (Tabelle 24).

Kardiochirurgische Patienten

Fast-track-Konzepte nach unkomplizierten kardiochirurgischen Verläufen beinhalten eine postoperative Kurzzeitsedierung in den ersten zwei Stunden nach der Operation. In diesem Setting haben sich zahlreiche Analgesie- und Sedierungsprotokolle als vorteilhaft erwiesen [52]. Fast-track-Konzepte scheinen somit die Inzidenz für ein postoperatives Delir zu reduzieren [53]. Gerade bei kardiochirurgischen Patienten wurde eine durch ein Delir erhöhte Mortalität nachgewiesen [54]. Daher ist ein Delirscreening mit validem Instrument – wie im allgemeinen Teil empfohlen – besonders wichtig [55], [56] (Tabelle 25).

Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren

Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren befinden sich bezüglich des Grades an zu erzielender Wachheit in einem Spannungsfeld zwischen Sicherheitsaspekten und der Möglichkeit wach aktiv den eigenen Heilverlauf zu beeinflussen.

Patienten an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren weisen etliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs auf. Agitation und ein hyperaktives Delir stellen ein vital bedrohliches Sicherheitsrisiko dar. Daher ist ein engmaschiges Monitoring und eine symptomorientierte Therapie von Stress, Angst, Delir, Schmerzen und Schlaflosigkeit essentiell, um einen Ziel-RASS = 0 bei Patienten an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren sicher durchzuführen [57], [58], [59], [60], [61] (Tabelle 26).

Patienten mit spezieller Lagerungstherapie

Lagerungstherapien dienen der Prophylaxe und Behandlung von pulmonalen Funktionsstörungen [62] und bedürfen eines individuellen Sedierungsziels. Positionsänderungen stellen häufig eine Herausforderung für die symptomorientierte Therapie von Angst, Stress und Schmerzen dar. Ihre symptomorientierte Therapie muss daher während einer Lagerungstherapie angepasst werden. Zur Umlagerung im Rahmen der Lagerungstherapie kann eine tiefe Sedierung indiziert sein [63], [64]. Auch dabei muss eine Übersedierung vermieden werden.

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern

Monitoring von Analgesie, Sedierung und Delir bei Kindern

Bei Kindern stehen zum Monitoring von Analgesie, Sedierung und Delir validierte Messinstrumente unter Berücksichtigung des Entwicklungsalters der Patienten zur Verfügung [65]. Auch in der pädiatrischen Intensivmedizin sind ein adäquates Monitoring und eine individuelle Festlegung von patientenspezifischen Therapiezielen Grundlage für patientenorientierte Therapiekonzepte (Tabelle 27–29).

Kindern sind etwa ab dem 4. Lebensjahr in der Lage ihre Schmerzen selbst zu beurteilen. Auch bei Kindern ist eine Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen überlegen [66]. Als validiertes klinisches Messinstrument hat sich dabei die *Faces Pain Scale – revised* etabliert [67]. Sind Kindern nicht in der Lage ihre Schmerzen zu beurteilen, gibt es verschiedene altersgemäße Fremdeinschätzungsinstrumente. Sowohl bei sehr unreifen Frühgeborenen als auch bei neurologisch-kognitiv beeinträchtigten Kindern und

Jugendlichen stoßen auch die klinischen Fremdeinschätzungsmessinstrumente an ihre Grenzen. In beiden Gruppen besteht die Gefahr Schmerzen systematisch zu unterschätzen [68], [69], [70].

Zum Monitoring der Sedierung bei Kindern wurden kombinierte Schmerz-Distress-Sedierungsskalen validiert. Für Früh- und Reifgeborene stehen die *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale* (N-PASS) oder *COMFORTneo Scale* und für Säuglinge und Kinder die *Comfort-B Scale* zur Verfügung.

Als Besonderheit zum Monitoring von Analgesie und Sedierung bei Kindern wurden validierte klinische Messinstrumente zur Beurteilung eines Opioid- oder Sedativumzuganges nach kontinuierlicher Therapie entwickelt.

Auch Kinder können ein Delir erleiden, dessen Symptome ebenfalls häufig missinterpretiert werden. International wird mittlerweile auch für pädiatrische Intensivpatienten ein systematisches Delirscreening gefordert [71], das mittels validierter, pädiatrischer Messinstrumente durchgeführt wird [72], [73], [74].

Therapeutische Konzepte bei Kindern

Intensivmedizinisch-behandelte Kinder bedürfen genau wie Erwachsene einer an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie. Es handelt sich um multimodale Therapiekonzepte, die neben Opioid-, Nicht-Opioid-Analgetika und regionalen Analgesieverfahren, Lokalanästhetika, Koanalgetika und nicht-pharmakologische Maßnahmen umfassen (Tabelle 30–33). Bei der pharmakologischen Analgesie von Kindern ist zu beachten, dass sich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit dem Alter verändern. Auch bei Kindern werden zusätzlich zur pharmakologischen Analgesie supportive Maßnahmen empfohlen. Bei Kindern gibt es verschiedene nicht-pharmakologische Maßnahmen, die adjuvant zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Dies kann zum Beispiel für Neugeborene aus einer Gabe von oralen Zuckersüßstoffen oder nicht-nutritivem Saugen oder beispielsweise für brandverletzte Kinder aus dem Einsatz von virtueller Realität bestehen.

Zur Durchführung einiger diagnostischer und therapeutischer Verfahren, in einigen Fällen sogar dauerhaft, benötigen Kinder eine Sedierung. Für eine Sedierung beim Kind sind besondere personelle und strukturelle Voraussetzungen erforderlich. Auch bei Kindern soll eine Übersedierung in jedem Fall vermieden werden. Dies sollte durch eine sorgfältige Titration zum Erreichen einer möglichst niedrigen Dosierung erfolgen.

Zur sicheren und effektiven Therapie des Delirs bei Kindern besteht aktuell noch großer Forschungsbedarf. Prinzipiell gilt es delirante Symptome möglichst früh zu erkennen, eine Ursache zu suchen und diese zeitnah zu beheben. Zur Therapie eines Delirs im Kindesalter kann bei der aktuellen Datenlage derzeit lediglich empfohlen werden, eine Kombination aus psychosozialen (Anwesenheit der Familie, Lieblings-Spielzeug, Fotos von zu Hause, normaler Tag-Nacht-Rhythmus, u.a.) und pharmakologischen Intervention im Kindesalter einzusetzen [75].

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patienten

Das klinische Alter setzt sich neben dem biologischen Alter aus Begleiterkrankungen, Dauermedikation und externen Einflüssen zusammen. Die Alterung im kardiovaskulären, pulmonalen, renalen und nervalen System führt zu einer veränderten Pharmakodynamik und -kinetik der medikamentösen Therapie. Eine Definition einer Altersgrenze nach chronologischem Alter ist daher nicht möglich. Besonders bei älteren Patienten ist ein engmaschiges und aktives Screening für ein Delir wichtig, weil delirassozierte Komplikationen im Alter weniger gut kompensiert werden können. Prinzipiell können zum Monitoring älterer Patienten alle klinischen Messinstrumente verwendet werden, die auch im allgemeinen Teil für erwachsene Patienten beschrieben sind. Zur Beurteilung von Schmerzen von kognitiv eingeschränkten oder dementen Patienten eignen sich besonders die Faces Pain Scale und die deutsche Version der PAINAD-Scale, die BESD-Skala.

Präventive Maßnahmen wie Seh- und Hörhilfen und Reorientierungsmaßnahmen sind vor allem bei älteren Patienten indiziert [76]. In der Delirtherapie sollten v.a. die delirogene Potenz von langwirksamen Benzodiazepinen [77] sowie die kardialen Nebenwirkungen der Neuroleptika beachtet und eine entsprechend vorsichtige Dosierung angewandt werden [78], [79], [80]. Zur Behandlung des Delirs sollte Melatonin bzw. deren Analoga zur Nacht erwogen werden, um die Inzidenz und die Dauer des Delirs zu reduzieren [81] (Tabelle 34–35).

Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie

Unter dem Aspekt der Qualitätssicherung sollen Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auf der Intensivstation Leitlinien konform erfolgen und einer kontinuierlichen Qualitätsüberprüfung unterliegen [82].

Dazu gehört, dass eine regelmäßige Schulung des Personals in der Anwendung der Leitlinienempfehlungen erfolgt [83]. Die Eingliederung der Leitlinienempfehlungen unter Berücksichtigung der regionalen Besonderheiten in die klinikinternen *Standard Operating Procedures* erhöht die Implementierungsrate [83]. Als *Follow-up* zu den Umfragen von 2002 und 2006 wird aktuell eine Ist-Stand-Umfrage zur S3-Leitlinie durchgeführt und publiziert. Vor dem nächsten Aktualisierungsprozess wird eine erneute Umfrage den Implementierungsgrad abbilden (Tabelle 36).

Anmerkungen

Langfassung der Leitlinie

Die Langfassung der Leitlinie in deutscher Sprache ist verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>.

Autorenschaft

Federführende Fachgesellschaften:

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

Beteiligte Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- Deutsche Gesellschaft für Fachkranknspflege (DGF)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie & Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
- Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Alle Fachgesellschaften oder ihre Vorstände haben sich mit der finalen Version der Leitlinie einverstanden erklärt. Die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

Interessenkonflikte

Die Erklärungen zu Interessenkonflikten aller Teilnehmer der Arbeitsgruppe können auf Wunsch eingesehen werden und sind auf der AWMF-Homepage veröffentlicht.

Finanzierung der Leitlinien

Diese Leitlinie wurde von der DGAI unabhängig von Interessengruppen finanziert.

Danksagung

Wir danken allen beteiligten Fachgesellschaften für ihre Arbeit, ihr außergewöhnliches Engagement und das gründliche Review der Leitlinie.

Literatur

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
2. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>
3. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Mallick R, Reynolds S, Keenan S, Burry L; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):557-66. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000727
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr;291(14):1753-62. DOI: 10.1001/jama.291.14.1753
5. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):66-73. DOI: 10.1007/s00134-006-0399-8
6. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Mar-Apr;35(2):105-11. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2012.11.003
7. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013 Oct;369(14):1306-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372
8. Ahmed S, Laurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014 May;43(3):326-33. DOI: 10.1093/ageing/afu022
9. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):910-8. DOI: 10.1007/s00134-013-2830-2
10. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, Mann C, Lefrant JY, Eledjam JJ. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1691-9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56
11. Kastrup M, von Dossow V, Seeling M, Ahlborn R, Tamarkin A, Conroy P, Boemke W, Wernecke KD, Spies C. Key performance indicators in intensive care medicine. A retrospective matched cohort study. *J Int Med Res*. 2009 Sep-Oct;37(5):1267-84. DOI: 10.1177/147323000903700502

12. Perpiñá-Galvañ J, Richart-Martínez M. Scales for evaluating self-perceived anxiety levels in patients admitted to intensive care units: a review. *Am J Crit Care*. 2009 Nov;18(6):571-80. DOI: 10.4037/ajcc2009682
13. Tipping CJ, Young PJ, Romero L, Saxena MK, Dulhunty J, Hodgson CL. A systematic review of measurements of physical function in critically ill adults. *Crit Care Resusc*. 2012 Dec;14(4):302-11.
14. Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, Hudson LD, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Girard TD. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. *Crit Care Med*. 2012 Oct;40(10):2788-96. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8ade
15. But AK, Erdil F, Yucel A, Gedik E, Durmus M, Ersoy MO. The effects of single-dose tramadol on post-operative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 May;51(5):601-6. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01275.x
16. Carrer S, Bocchi A, Candini M, Donegà L, Tartari S. Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanyl + morphine. *Minerva Anesthesiol*. 2007 Jun;73(6):327-32.
17. Machata AM, Illievich UM, Gustorff B, Gonano C, Fässler K, Spiss CK. Remifentanyl for tracheal tube tolerance: a case control study. *Anaesthesia*. 2007 Aug;62(8):796-801. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05100.x
18. Memis D, Inal MT, Kavalci G, Sezer A, Sut N. 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 Sep;25(3):458-62. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.12.012
19. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008 Oct;143(10):990-9; discussion 1000. DOI: 10.1001/archsurg.143.10.990
20. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003348. DOI: 10.1002/14651858.cd003348.pub2
21. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. 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 Jan 12;371(9607):126-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60105-1
22. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000 May;342(20):1471-7. DOI: 10.1056/NEJM200005183422002
23. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Murray L, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study*. *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):1983-91. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181828a437d
24. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*. 2010 Dec;38(12):2311-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f85759
25. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, Krannich A, Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015;19:197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2
26. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;186(8):724-31. DOI: 10.1164/rccm.201203-0522OC
27. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Feb;10(1):40-6. DOI: 10.1097/00075198-200402000-00007
28. Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000 Mar;28(3):854-66. DOI: 10.1097/00003246-200003000-00041
29. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):475-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62072-9
30. Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 9;7:CD009176. DOI: 10.1002/14651858.CD009176.pub2
31. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators. Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Nov;308(19):1985-92. DOI: 10.1001/jama.2012.13872
32. Friedman JI, Soleimani L, McGonigle DP, Egol C, Silverstein JH. Pharmacological treatments of non-substance-withdrawal delirium: a systematic review of prospective trials. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):151-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13040458
33. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Jul;67(5):323-31. DOI: 10.1111/pcn.12066
34. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb;301(5):489-99. DOI: 10.1001/jama.2009.56
35. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):428-37. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c58715
36. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4). DOI: 10.1002/14651858.cd006379.pub3
37. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W. [Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*. 2014 Jan;68(1):19-75. DOI: 10.1055/s-0033-1359038
38. Luetz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Apr;25(2):164-9. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3182834f8ce7

39. Piriypatsom A, Bittner EA, Hines J, Schmidt UH. Sedation and paralysis. *Respir Care*. 2013 Jun;58(6):1024-37. DOI: 10.4187/respcare.02232
40. Dieye E, Minville V, Asehnoune K, Conil C, Georges B, Cougot P, Fourcade O, Conil JM. Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):3. DOI: 10.1186/2110-5820-4-3
41. Heegaard W, Fringer RC, Frascione RJ, Pippert G, Miner J. Bispectral index monitoring in helicopter emergency medical services patients. *Prehosp Emerg Care*. 2009 Apr-Jun;13(2):193-7. DOI: 10.1080/10903120802706187
42. Carlet J, Thijs LG, Antonelli M, Cassell J, Cox P, Hill N, Hinds C, Pimentel JM, Reinhart K, Thompson BT. Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):770-84. DOI: 10.1007/s00134-004-2241-5
43. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht. *Anästh Intensivmed*. 1999;40:92-4.
44. Bundesärztekammer. Grundsätze zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt*. 1998;95(39):A-2366-67. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=13330>
45. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns*. 2009 Nov;35(7):921-36. DOI: 10.1016/j.burns.2009.03.003
46. Bayat A, Ramaiah R, Bhananker SM. Analgesia and sedation for children undergoing burn wound care. *Expert Rev Neurother*. 2010 Nov;10(11):1747-59. DOI: 10.1586/ern.10.158
47. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF; 2011. AWMF-Register Nr.012/019. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html>
48. Umunna BP, Tekwani K, Barounis D, Kettaneh N, Kulstad E. Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients. *J Emerg Trauma Shock*. 2015 Jan-Mar;8(1):11-5. DOI: 10.4103/0974-2700.145414
49. Bruder EA, Ball IM, Ridi S, Pickett W, Hohl C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 8;1:CD010225. DOI: 10.1002/14651858.CD010225.pub2
50. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, Chieriegato A, Latronico N, Menon DK, Puybasset L, Sandroni C, Stevens RD. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med*. 2014 Apr;40(4):484-95. DOI: 10.1007/s00134-014-3214-y
51. Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care*. 2003 Apr;9(2):120-6. DOI: 10.1097/00075198-200304000-00007
52. Dale CR, Bryson CL, Fan VS, Maynard C, Yanez ND 3rd, Treggiari MM. A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med*. 2013 Nov;41(11):2610-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829a6ee7
53. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg*. 2012 Jul;27(4):481-92. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x
54. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jul;304(4):443-51. DOI: 10.1001/jama.2010.1013
55. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg*. 2014 Apr;118(4):809-17. DOI: 10.1213/ANE.000000000000028
56. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammaren E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, Rosenberg PH. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011 Jun;106(6):873-81. DOI: 10.1093/bja/aer083
57. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P, Dell'Amore A, Urbino R, Mascia L, Evangelista A, Antro C, D'Amato R, Sucre MJ, Simonetti U, Persico P, Nava S, Ranieri VM. Extracorporeal CO2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):120-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000607
58. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr;185(7):763-8. DOI: 10.1164/rccm.201109-15990C
59. Kluge S, Braune SA, Engel M, Nierhaus A, Frings D, Ebel H, Uhrig A, Metschke M, Wegscheider K, Suttorp N, Rousseau S. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1632-9. DOI: 10.1007/s00134-012-2649-2
60. Schellongowski P, Riss K, Staudinger T, Ullrich R, Krenn CG, Sitzwohl C, Bojic A, Wohlfarth P, Sperr WR, Rabitsch W, Aigner C, Taghavi S, Jaksch P, Klepetko W, Lang G. Extracorporeal CO2 removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia. *Transpl Int*. 2015 Mar;28(3):297-304. DOI: 10.1111/tri.12486
61. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Rontgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kuehn C. Cardiac awake extracorporeal life support-bridge to decision? *Artif Organs*. 2015 May;39(5):400-8. DOI: 10.1111/aor.12396
62. Bein T. Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästh Intensivmed*. 2008;49(Suppl 1):S1-24.
63. McCunn M, Reynolds HN, Cottingham CA, Scalea TM, Habashi NM. Extracorporeal support in an adult with severe carbon monoxide poisoning and shock following smoke inhalation: a case report. *Perfusion*. 2000 Mar;15(2):169-73. DOI: 10.1177/026765910001500213
64. Kredel M, Bischof L, Wurmb TE, Roewer N, Muellenbach RM. Combination of positioning therapy and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in ARDS patients. *Perfusion*. 2014 Mar;29(2):171-7. DOI: 10.1177/0267659113502834
65. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Aug;11(4):237-45. DOI: 10.1016/j.siny.2006.02.004
66. Colwell C, Clark L, Perkins R. Postoperative use of pediatric pain scales: children's self-report versus nurse assessment of pain intensity and affect. *J Pediatr Nurs*. 1996 Dec;11(6):375-82. DOI: 10.1016/S0882-5963(96)80082-0
67. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001 Aug;93(2):173-83. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00314-1

68. Breau LM, McGrath PJ, Stevens B, Beyene J, Camfield C, Finley GA, Franck L, Gibbins S, Howlett A, McKeever P, O'Brien K, Ohlsson A. Judgments of pain in the neonatal intensive care setting: a survey of direct care staffs' perceptions of pain in infants at risk for neurological impairment. *Clin J Pain*. 2006 Feb;22(2):122-9.
69. Massaro M, Pastore S, Ventura A, Barbi E. Pain in cognitively impaired children: a focus for general pediatricians. *Eur J Pediatr*. 2013 Jan;172(1):9-14. DOI: 10.1007/s00431-012-1720-x
70. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, Beyene J, Breau L, Camfield C, Finley A, Franck L, Howlett A, McKeever P, O'Brien K, Ohlsson A, Yamada J. Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):27-35.
71. Smith HA, Brink E, Fuchs DC, Ely EW, Pandharipande PP. Pediatric delirium: monitoring and management in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Jun;60(3):741-60. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.02.010
72. Janssen NJ, Tan EY, Staal M, Janssen EP, Leroy PL, Lousberg R, van Os J, Schieveld JN. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98. *Intensive Care Med*. 2011 Aug;37(8):1331-7. DOI: 10.1007/s00134-011-2244-y
73. Silver G, Traube C, Kearney J, Kelly D, Yoon MJ, Nash Moyal W, Gangopadhyay M, Shao H, Ward MJ. Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):1025-31. DOI: 10.1007/s00134-012-2518-z
74. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, Eden SK, Terrell MK, Boswell T, Wolfram K, Sopfe J, Barr FE, Pandharipande PP, Ely EW. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):150-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feb489
75. Schieveld JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Leentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2007 Jun;33(6):1033-40. DOI: 10.1007/s00134-007-0637-8
76. Inouye SK. A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med*. 2004 Nov;71(11):890-6. DOI: 10.3949/ccjm.71.11.890
77. Panitchote A, Tangvoraphonkchai K, Suebsoh N, Eamma W, Chanthonglarn B, Tiangkao S, Limpawattana P. Under-recognition of delirium in older adults by nurses in the intensive care unit setting. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Oct;27(5):735-40. DOI: 10.1007/s40520-015-0323-6
78. Spies CD, Otter HE, Håkase B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ, Sellers EM. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med*. 2003 Dec;29(12):2230-8. DOI: 10.1007/s00134-003-2033-3
79. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg*. 1999 Apr;88(4):946-54.
80. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005594. DOI: 10.1002/14651858.cd005594.pub2
81. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H. DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Apr;71(4):397-403. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3320
82. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263-306. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72
83. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J, Harding SD, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33(6):1199-205. DOI: 10.1097/01.CCM.0000166867.78320.AC
84. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. 2009 Jan;37(1):177-83. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318192fcf9
85. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1629-34. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1629
86. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijens S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77. DOI: 10.1186/cc7892
87. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):21-6. DOI: 10.1097/00000542-200601000-00005
88. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008 Jul;65(1):34-41. DOI: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
89. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y, Takabayashi T, Kawano Y, Miyazawa N, Yamamoto T. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today*. 2002;32(4):310-4. DOI: 10.1007/s005950200044
90. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan;46(1):21-8. DOI: 10.1345/aph.1Q284
91. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999 Mar;340(9):669-76. DOI: 10.1056/NEJM199903043400901
92. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, Brower RG, Fan E. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Apr;91(4):536-42. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.01.002
93. Quimet S, Riker R, Bergeron N, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007 Jun;33(6):1007-13. DOI: 10.1007/s00134-007-0618-y
94. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Oct;35(5):714-9.

95. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1874-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9
96. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009 Nov;111(5):1075-84. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b6a783
97. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):451-63. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d7e1b8
98. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, Chen KS, Gu XE, Zhu SN. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):731-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182376e4f
99. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care*. 2013;17(1):R9. DOI: 10.1186/cc11933
100. Al-Qadheeb NS, Balk EM, Fraser GL, Skrobik Y, Riker RR, Kress JP, Whitehead S, Devlin JW. Randomized ICU trials do not demonstrate an association between interventions that reduce delirium duration and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1442-54. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000224
101. Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, Raimondi F. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiol*. 2012 Sep;78(9):1026-33.
102. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*. 2014 Jun;69(6):540-9. DOI: 10.1111/anae.12638
103. Wade D, Hardy R, Howell D, Mythen M. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva Anestesiol*. 2013 Aug;79(8):944-63.
104. Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S81-98. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16946
105. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, Pun BT, Canonico AE, Light RW, Pandharipande P, Laskowitz DT. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):112-7. DOI: 10.1097/01.CCM.00000251925.18961.CA
106. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010 Jul;38(7):1513-20. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
107. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun;289(22):2983-91. DOI: 10.1001/jama.289.22.2983
108. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Sep;17(9):566-75. DOI: 10.1097/00003643-200009000-00005
109. Tsui SL, Irwin MG, Wong CM, Fung SK, Hui TW, Ng KF, Chan WS, O'Reagan AM. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia*. 1997 Nov;52(11):1042-7. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1997.232-az0371.x
110. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Stand: 21.05.2007 inkl. Änderungen vom 20. 04. 2009 [Internet]. AWMF; 2009. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-025.html>
111. Girard F, Moumdjian R, Boudreault D, Chouinard P, Bouthilier A, Sauvageau E, Ruel M, Girard DC. The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):573-7, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000133138.86133.38
112. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – Kurzversion: S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed*. 2005;Suppl. 1:1-20.
113. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov;166(10):1338-44. DOI: 10.1164/rccm.2107138
114. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Peña N, Royo C, Pérez-Chrzanoska H, Criado A. Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol*. 2006 Aug;23(8):649-53. DOI: 10.1017/s0265021506000056
115. Arbour R. Continuous nervous system monitoring, EEG, the bispectral index, and neuromuscular transmission. *AACN Clin Issues*. 2003 May;14(2):185-207. DOI: 10.1097/00044067-200305000-00009
116. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother*. 2006 Mar;40(3):490-500. DOI: 10.1345/aph.1E491
117. Swisher CB, Shah D, Sinha SR, Husain AM. Baseline EEG pattern on continuous ICU EEG monitoring and incidence of seizures. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):147-51. DOI: 10.1097/WNP.000000000000157
118. Balas MC, Deutschman CS, Sullivan-Marx EM, Strumpf NE, Alston RP, Richmond TS. Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh*. 2007;39(2):147-54. DOI: 10.1111/j.1547-5069.2007.00160.x
119. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Mar;54(3):479-84. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x
120. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):409-18. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cabb42
121. Vasilevskis EE, Morandi A, Boehm L, Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Thompson JL, Shintani A, Gordon SM, Pun BT, Ely EW. Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Nov;59 Suppl 2:S249-55. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03673.x

122. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun;309(22):2335-44. DOI: 10.1001/jama.2013.5670
123. Schenck CH, Mahowald MW. Injurious sleep behavior disorders (parasomnias) affecting patients on intensive care units. *Intensive Care Med*. 1991;17(4):219-24. DOI: 10.1007/BF01709881
124. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR. Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung*. 2006 Jul-Aug;35(4):269-76. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2005.10.005
125. Martorella G, Boitor M, Michaud C, Gélinas C. Feasibility and acceptability of hand massage therapy for pain management of postoperative cardiac surgery patients in the intensive care unit. *Heart Lung*. 2014 Sep-Oct;43(5):437-44. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2014.06.047
126. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. 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):R73. DOI: 10.1186/cc11330
127. Khalifezadeh A, Safazadeh S, Mehrabi T, Mansour BA. Reviewing the effect of nursing interventions on delirious patients admitted to intensive care unit of neurosurgery ward in Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2011;16(1):106-12.
128. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1395-401. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215454.50964.F8
129. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004603. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD004603. DOI: 10.1002/14651858.cd004603.pub2
130. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Nov;290(18):2455-63. DOI: 10.1001/jama.290.18.2455
131. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):562-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61121-6
132. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998 Mar;86(3):598-612.
133. Jorgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001893. DOI: 10.1002/14651858.CD001893
134. Gogarten W, Buerkle H, Van Aken H. The quality of epidural anesthesia is crucial in the assessment of perioperative outcome. *Anesth Analg*. 2003 Jul;97(1):298.
135. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästh Intensivmed*. 2007;48 Suppl. 4:109-24.
136. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1994 Dec;79(6):1165-77. DOI: 10.1213/0000539-199412000-00024
137. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):965-74. DOI: 10.1213/01.ane.0000258740.17193.ec
138. Burns SM, Earven S, Fisher C, Lewis R, Merrell P, Schubart JR, Truweit JD, Bleck TP; University of Virginia Long Term Mechanical Ventilation Team. Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Crit Care Med*. 2003 Dec;31(12):2752-63. DOI: 10.1097/01.CCM.0000094217.07170.75
139. Arabi Y, Haddad S, Hawes R, Moore T, Pillay M, Naidu B, Issa A, Yeni B, Grant C, Alshimemeri A. Changing sedation practices in the intensive care unit—protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anaesthesiol*. 2007 Jun;19(2):429-47.
140. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez Mdel M, Santos-Díaz R, Gallardo-Murillo J, Sánchez-Izquierdo R, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2054-60. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817bfd60
141. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, Aubé H, Blettery B, Charles PE. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2031-6. DOI: 10.1097/01.ccm.0000282733.83089.4d
142. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*. 2008 Sep;65(3):517-26. DOI: 10.1097/TA.0b013e318181b8f6
143. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1444-50. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168f82d
144. DuBose JJ, Inaba K, Shiflett A, Trankiem C, Teixeira PG, Salim A, Rhee P, Demetriades D, Belzberg H. Measurable outcomes of quality improvement in the trauma intensive care unit: the impact of a daily quality rounding checklist. *J Trauma*. 2008 Jan;64(1):22-7; discussion 27-9. DOI: 10.1097/TA.0b013e318161b0c8
145. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36(2):427-33. DOI: 10.1097/01.CCM.0000300275.63811.B3
146. Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2008 Nov;34(11):1969-79. DOI: 10.1007/s00134-008-1186-5
147. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898
148. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 1995 Oct;11(4):887-902.
149. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia*. 1992 Sep;47(9):768-74. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb03254.x
150. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med*. 1992;18(7):415-21. DOI: 10.1007/BF01694344

151. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med*. 2003 Oct;31(10):2470-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000089934.66049.76
152. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 Sep;19(3):523-38. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.02.006
153. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2241-6.
154. Hanafy MA. Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. *Egypt J Anaesth*. 2005;21:237-42.
155. Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramèr MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):975-83. DOI: 10.1097/0000539-200104000-00033
156. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Saraphoja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012 Mar;307(11):1151-60. DOI: 10.1001/jama.2012.304
157. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5):1007-14. DOI: 10.1097/00003246-200205000-00009
158. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, Saraphoja T, Bratty JR, Takala J. "Dexmedetomidine for Continuous Sedation" Investigators. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):282-90. DOI: 10.1007/s00134-008-1296-0
159. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, Hanly PJ. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar;167(5):708-15. DOI: 10.1164/rccm.2201090
160. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3:S3. DOI: 10.1186/cc6149
161. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 1996 Mar;24(3):414-22. DOI: 10.1097/00003246-199603000-00009
162. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996 Dec;335(25):1864-9. DOI: 10.1056/NEJM199612193352502
163. Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, Rotello LC, Horst HM. American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):256-62. DOI: 10.1097/01.CCM.0000104917.39204.0A
164. Dunn MJ, Gwinnutt CL, Gray AJ. Critical care in the emergency department: patient transfer. *Emerg Med J*. 2007 Jan;24(1):40-4. DOI: 10.1136/emj.2006.042044
165. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Mar;53(1):147-56. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181cc406d
166. Loftus JR, Hill H, Cohen SE. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology*. 1995 Aug;83(2):300-8. DOI: 10.1097/0000542-199508000-00010
167. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth*. 1992 Mar;39(3):231-5. DOI: 10.1007/BF03008782
168. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L; Groupe d'Etudes Grossesse et addictions. Syndromes de sevrage des nouveau-nés de mères toxicomanes substituées par la méthadone ou la buprenorphine haut dosage [Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001 Nov;152 Suppl 7:21-7.
169. Barry WS, Meininger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med*. 1984 Jul 13;77(1A):35-9. DOI: 10.1016/S0002-9343(84)80016-9
170. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb;322(7281):266-70. DOI: 10.1136/bmj.322.7281.266
171. Briggs GG. Medication use during the perinatal period. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1998 Nov-Dec;38(6):717-26; quiz 726-7.
172. Niederhoff H, Zahradnik HP. Analgesics during pregnancy. *Am J Med*. 1983 Nov 14;75(5A):117-20. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90242-5
173. Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, Andersen L, Barrett D, Vilstrup H, Olsen J. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol*. 1999;16(7):321-6. DOI: 10.1055/s-2007-993879
174. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol*. 1987 Jul;24(1):63-7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03137.x
175. Seymour MP, Jefferies TM, Floyd AJ, Notarianni LJ. Routine determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Analyst*. 1987 Apr;112(4):427-31. DOI: 10.1039/an9871200427
176. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, Bortnik O, Berkovitch M. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf*. 2003;26(13):925-35. DOI: 10.2165/00002018-200326130-00002
177. Halpern SH, Levine T, Wilson DB, MacDonell J, Katsiris SE, Leighton BL. Effect of labor analgesia on breastfeeding success. *Birth*. 1999 Jun;26(2):83-8. DOI: 10.1046/j.1523-536x.1999.00083.x
178. Gaiser R. Neonatal effects of labor analgesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2002;40(4):49-65. DOI: 10.1097/00004311-200210000-00006
179. Albani A, Addamo P, Renghi A, Voltolin G, Peano L, Ivani G. Influenza sulla frequenza di allattamento al seno delle tecniche di anestesia regionale nel parto cesareo e nel parto per via vaginale [The effect on breastfeeding rate of regional anesthesia technique for cesarean and vaginal childbirth]. *Minerva Anesthesiol*. 1999 Sep;65(9):625-30.

180. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, Koren G. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;85(1):31-5. DOI: 10.1038/clpt.2008.157
181. Pham TN, Otto A, Young SR, Kramer CB, Heimbach DM, Gibran NS, Klein MB. Early withdrawal of life support in severe burn injury. *J Burn Care Res.* 2012 Jan-Feb;33(1):130-5. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31823e598d
182. Moyer DD. Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011 Feb;28(1):44-51. DOI: 10.1177/1049909110376755
183. Wasiak J, Mahar P, McGuinness SK, Spinks A, Danilla S, Cleland H. Intravenous lidocaine for the treatment of background or procedural burn pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD005622. DOI: 10.1002/14651858.CD005622.pub3
184. Cuignet O, Pirson J, Soudon O, Zizi M. Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients. *Burns.* 2007 Feb;33(1):81-6. DOI: 10.1016/j.burns.2006.04.020
185. Warncke T, Stubhaug A, Jørum E. 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 Aug;72(1-2):99-106. DOI: 10.1016/S0304-3959(97)00006-7
186. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth.* 1996 Jun;76(6):829-34. DOI: 10.1093/bja/76.6.829
187. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK, Felbinger TW. Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg.* 2004 Sep;99(3):893-5, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000133002.42742.92
188. Asmussen S, Maybauer DM, Fraser JF, Jennings K, George S, Maybauer MO. A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients. *Burns.* 2013 Jun;39(4):625-31. DOI: 10.1016/j.burns.2013.01.008
189. Desai C, Wood FM, Schug SA, Parsons RW, Fridlender C, Sunderland VB. Effectiveness of a topical local anaesthetic spray as analgesia for dressing changes: a double-blinded randomised pilot trial comparing an emulsion with an aqueous lidocaine formulation. *Burns.* 2014 Feb;40(1):106-12. DOI: 10.1016/j.burns.2013.05.013
190. Morris LD, Louw QA, Grimmer-Somers K. The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: a systematic review. *Clin J Pain.* 2009 Nov-Dec;25(9):815-26. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181aa909
191. Humphries Y, Melson M, Gore D. Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1997 Jan-Feb;18(1 Pt 1):34-6. DOI: 10.1097/00004630-199701000-00006
192. Field T, Peck M, Krugman S, Tuchel T, Schanberg S, Kuhn C, Burman I. Burn injuries benefit from massage therapy. *J Burn Care Rehabil.* 1998 May-Jun;19(3):241-4. DOI: 10.1097/00004630-199805000-00010
193. Hernandez-Reif M, Field T, Lergie S, Hart S, Redzepi M, Nierenberg B, Peck TM. Childrens' distress during burn treatment is reduced by massage therapy. *J Burn Care Rehabil.* 2001 Mar-Apr;22(2):191-5.
194. Frenay MC, Faymonville ME, Devlieger S, Albert A, Vanderkelen A. Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy. *Burns.* 2001 Dec;27(8):793-9. DOI: 10.1016/S0305-4179(01)00035-3
195. Fagin A, Palmieri T, Greenhalgh D, Sen S. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury. *J Burn Care Res.* 2012 Nov-Dec;33(6):759-63. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318254d48e
196. Cotton BA, Guillaumondegui OD, Fleming SB, Carpenter RO, Patel SH, Morris JA Jr, Arbogast PG. Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. *Arch Surg.* 2008 Jan;143(1):62-7; discussion 67. DOI: 10.1001/archsurg.143.1.62
197. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma.* 2008 Sep;65(3):573-9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31818255e8
198. Warner KJ, Cuschieri J, Jurkovich GJ, Bulger EM. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury. *J Trauma.* 2009 Jul;67(1):45-50. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a92a70
199. Matthes G, Bernhard M, Kanz KG, Waydhas C, Fischbacher M, Fischer M, Böttiger BW. Notfallnarkose, Atemwegsmanagement und Beatmung beim Polytrauma. Hintergrund und Kernaussagen der interdisziplinären S3-Leitlinie Polytrauma [Emergency anesthesia, airway management and ventilation in major trauma. Background and key messages of the interdisciplinary S3 guidelines for major trauma patients]. *Unfallchirurg.* 2012 Mar;115(3):251-64; quiz 265-6. DOI: 10.1007/s00113-011-2138-z
200. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S71-6. DOI: 10.1089/neu.2007.9985
201. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NG, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2015 Jan;65(1):43-51.e2. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.06.018
202. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, Li Q. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2014 Dec;28(6):821-7. DOI: 10.1007/s00540-014-1845-3
203. Kolenda H, Gremmelt A, Rading S, Braun U, Markakis E. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(10):1193-9. Erratum in: *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(12):1193. DOI: 10.1007/BF01809750
204. Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):711-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000044505.24727.16
205. Lauer KK, Connolly LA, Schmelting WT. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Can J Anaesth.* 1997 Sep;44(9):929-33. DOI: 10.1007/BF03011963
206. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, Kirkham AJ. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R268-80. DOI: 10.1186/cc2896
207. Mirski MA, Hemstreet MK. Critical care sedation for neuroscience patients. *J Neurol Sci.* 2007 Oct;261(1-2):16-34. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.028

208. Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care*. 2001 Aug;7(4):227-31. DOI: 10.1097/00075198-200108000-00003
209. Bauer C, Kreuer S, Ketter R, Grundmann U, Wilhelm W. Remifentanyl-Propofol- versus Fentanyl-Midazolam-Kombination bei intrakraniellen Eingriffen: Einfluss von Anästhesietechnik und Intensivanalgesiedierung auf Beatmungszeiten und Dauer des Intensivaufenthalts [Remifentanyl-propofol versus fentanyl-midazolam combinations for intracranial surgery: influence of anaesthesia technique and intensive sedation on ventilation times and duration of stay in the ICU]. *Anaesthesist*. 2007 Feb;56(2):128-32. DOI: 10.1007/s00101-006-1130-4
210. Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12):2743-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318228236f
211. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci*. 1984 Nov;11(4):434-40.
212. Ward JD, Becker DP, Miller JD, Choi SC, Marmarou A, Wood C, Newlon PG, Keenan R. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*. 1985 Mar;62(3):383-8. DOI: 10.3171/jns.1985.62.3.0383
213. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S91-5. DOI: 10.1089/neu.2007.9981
214. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000033. DOI: 10.1002/14651858.CD000033
215. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*. 1988 Jul;69(1):15-23. DOI: 10.3171/jns.1988.69.1.0015
216. Perez-Barcena J, Llompарт-Pou JA, Homar J, Abadal JM, Raurich JM, Frontera G, Brell M. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2008;12(4):R112. DOI: 10.1186/cc6999
217. Casey E, Lane A, Kuriakose D, McGeary S, Hayes N, Phelan D, Buggy D. Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med*. 2010 Aug;36(8):1380-5. DOI: 10.1007/s00134-010-1836-2
218. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care*. 2006;10(3):R91. DOI: 10.1186/cc4939
219. Bainbridge D, Martin JE, Cheng DC. Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery—a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006 May;53(5):492-9. DOI: 10.1007/BF03022623
220. Tramm R, Hodgson C, Ilic D, Sheldrake J, Pellegrino V. Identification and prevalence of PTSD risk factors in ECMO patients: A single centre study. *Aust Crit Care*. 2015 Feb;28(1):31-6. DOI: 10.1016/j.aucc.2014.04.005
221. Rahimi RA, Skrzat J, Reddy DR, Zanni JM, Fan E, Stephens RS, Needham DM. Physical rehabilitation of patients in the intensive care unit requiring extracorporeal membrane oxygenation: a small case series. *Phys Ther*. 2013 Feb;93(2):248-55. DOI: 10.2522/ptj.20120336
222. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, de Boer J, van Druenen MJ, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003 Nov-Dec;19(6):353-63. DOI: 10.1097/00002508-200311000-00003
223. Buttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. Entwicklung eines Fremdbeobachtungsbogens zur Beurteilung des postoperativen Schmerzes bei Säuglingen [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998 Jun;33(6):353-61. DOI: 10.1055/s-2007-994263
224. Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(3):303-18. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2000.00530.x
225. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldemond F, de Graaf J, Simons S, de Jager Y, van Goudoever JB, Tibboel D. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain*. 2009 Sep;25(7):607-16. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181a5b52a
226. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):349-57. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00179-3
227. Hunt A, Goldman A, Seers K, Crichton N, Mastroyannopoulou K, Moffat V, Oulton K, Brady M. Clinical validation of the paediatric pain profile. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jan;46(1):9-18. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb00428.x
228. Hillman BA, Tabrizi MN, Gauda EB, Carson KA, Aucutt SW. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale and the bedside nurse's assessment of neonates. *J Perinatol*. 2015 Feb;35(2):128-31. DOI: 10.1038/jp.2014.154
229. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addict Sci Clin Pract*. 2014;9(1):19. DOI: 10.1186/1940-0640-9-19
230. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1075-81. DOI: 10.1007/s00134-009-1487-3
231. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Nov;9(6):573-80. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31818c8328
232. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, Werther T, Czaba C, Giordano V, Frantal S, Berger A, Pollak A, Olischar M. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e211-8. DOI: 10.1542/peds.2012-2346
233. Giordano V, Deindl P, Kuttner S, Waldhör T, Berger A, Olischar M. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale reliably detected oversedation but failed to differentiate between other sedation levels. *Acta Paediatr*. 2014 Dec;103(12):e515-21. DOI: 10.1111/apa.12770
234. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008 Jan;28(1):55-60. DOI: 10.1038/sj.jp.7211861

235. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):58-63. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149318.40279.1A
236. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2009 May-Jun;14(3):122-30. DOI: 10.1111/j.1478-5153.2009.00323.x
237. Wielenga JM, De Vos R, de Leeuw R, De Haan RJ. COMFORT scale: a reliable and valid method to measure the amount of stress of ventilated preterm infants. *Neonatal Netw*. 2004 Mar-Apr;23(2):39-44. DOI: 10.1891/0730-0832.23.2.39
238. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivendoorn HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*. 2000 Feb;84(2-3):367-77. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00239-0
239. Playfor SD. Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008 Jun;93(3):87-92. DOI: 10.1136/adc.2007.119628
240. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg*. 1998 May;86(5):958-63.
241. Farrington EA, McGuinness GA, Johnson GF, Erenberg A, Leff RD. Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol*. 1993 Jan;10(1):84-7. DOI: 10.1055/s-2007-994711
242. Tarkkila P, Saarnivaara L. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth*. 1999 Jan;82(1):56-60. DOI: 10.1093/bja/82.1.56
243. Oztekin S, Hepagüslar H, Kar AA, Ozzeybek D, Artıkaslan O, Elar Z. Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2002 Oct;12(8):694-9. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00950.x
244. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth*. 2002 Jan;88(1):72-7. DOI: 10.1093/bja/88.1.72
245. Viitanen H, Tuominen N, Vaaraniemi H, Nikanne E, Annila P. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*. 2003 Sep;91(3):363-7. DOI: 10.1093/bja/aeg196
246. Moore RP, Wester T, Sunder R, Schrock C, Park TS. Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols. *Paediatr Anaesth*. 2013 Aug;23(8):720-5. DOI: 10.1111/pan.12187
247. Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, Wetzel R, Billett C, Lebet RM, Yaster M. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):573-9. DOI: 10.1213/00000539-200009000-00014
248. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001069. DOI: 10.1002/14651858.cd001069.pub2
249. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, Nelle M. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):139-52. DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.02.010
250. Taylor A, Walker C, Butt W. Can children recall their experiences of admission to an intensive care unit? *Crit Care Resusc*. 2000 Dec;2(4):253-9.
251. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Mar;10(2):246-55. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31819a3bb9
252. Lamas A, Lopez-Herce J. Monitoring sedation in the critically ill child. *Anaesthesia*. 2010 May;65(5):516-24. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06263.x
253. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, Joosten KF, van Dijk M, van den Anker JN. Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients. *Ther Drug Monit*. 2005 Feb;27(1):98-102. DOI: 10.1097/00007691-200502000-00018
254. Gupta P, Whiteside W, Sabati A, Tesoro TM, Gossett JM, Tobias JD, Roth SJ. Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease*. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Nov;13(6):660-6. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318253c7f1
255. Hünseler C, Balling G, Röhlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, Dohna-Schwake C, Gebauer C, Möller O, Hering F, Hoehn T, Schubert S, Hentschel R, Huth RG, Müller A, Müller C, Wassmer G, Hahn M, Harnischmacher U, Behr J, Roth B. Clonidine Study Group. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jul;15(6):511-22. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000151
256. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J*. 2004 May;97(5):451-5. DOI: 10.1097/00007611-200405000-00007
257. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Oct;15(8):706-14. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000200
258. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Muralindharan J, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Mar;13(2):131-5. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31820aba48
259. Verlaat CW, Heesen GP, Vet NJ, de Hoog M, van der Hoeven JG, Kox M, Pickkers P. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. *Paediatr Anaesth*. 2014 Feb;24(2):151-6. DOI: 10.1111/pan.12245
260. Parkinson L, Hughes J, Gill A, Billingham I, Ratcliffe J, Choonara I. A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. *Paediatr Anaesth*. 1997;7(5):405-10. DOI: 10.1046/j.1460-9592.1997.d01-109.x
261. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002052. DOI: 10.1002/14651858.cd002052
262. Bellù R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004212. DOI: 10.1002/14651858.cd004212.pub3
263. Brusseau R, McCann ME. Anaesthesia for urgent and emergency surgery. *Early Hum Dev*. 2010 Nov;86(11):703-14. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.008
264. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Paediatr Anaesth*. 2011 Jul;21(7):716-21. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03506.x
265. Istaphanous GK, Ward CG, Loepke AW. The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Sep;24(3):433-49. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.02.013

266. Loepke AW. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Mar;11(2):217-26. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b80383
267. Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):703-8. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819c42a4
268. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105 Suppl 1:i61-8. DOI: 10.1093/bja/aeq302
269. Ward CG, Loepke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacol Res*. 2012 Mar;65(3):271-4. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.10.001
270. Brown RL, Henke A, Greenhalgh DG, Warden GD. The use of haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil*. 1996 Jan-Feb;17(1):34-8. DOI: 10.1097/00004630-199601000-00009
271. Harrison AM, Lugo RA, Lee WE, Appachi E, Bourdakos D, Davis SJ, McHugh MJ, Weise KL. The use of haloperidol in agitated critically ill children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002 Jan-Feb;41(1):51-4. DOI: 10.1177/000992280204100111
272. Balas MC, Happ MB, Yang W, Chelluri L, Richmond T. Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs. *Chest*. 2009 Jan;135(1):18-25. DOI: 10.1378/chest.08-1456
273. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003 Jan-Feb;4(1):9-15. DOI: 10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7
274. Basler HD, Huger D, Kunz R, Luckmann J, Lukas A, Nikolaus T, Schuler MS. Beurteilung von Schmerz bei Demenz (BESD). Untersuchung zur Validität eines Verfahrens zur Beobachtung des Schmerzverhaltens [Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]. *Schmerz*. 2006 Nov;20(6):519-26. DOI: 10.1007/s00482-006-0490-7
275. Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly. *Clin J Pain*. 1998 Mar;14(1):29-38. DOI: 10.1097/00002508-199803000-00005
276. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strelbel SP, Monsch AU, Steiner LA. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1762-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819da780
277. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*. 2001 Aug;95(2):286-98. DOI: 10.1097/00000542-200108000-00007
278. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;13(6):535-8. DOI: 10.1176/appi.ajgp.13.6.535
279. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999 Dec;27(12):2609-15. DOI: 10.1097/00003246-199912000-00001
280. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ*. 2002 Jun;324(7350):1386-9. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1386
281. Girard TD, Ely EW. Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med*. 2008 Jun;29(2):241-52, v. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.02.004
282. Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies CD. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med*. 2012 Dec;38(12):1974-81. DOI: 10.1007/s00134-012-2658-1
283. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PH, Ista E. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015;19:157. DOI: 10.1186/s13054-015-0886-9
284. Riker RR, Fraser GL. Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockade, and delirium in adult ICU patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):189-98. DOI: 10.1055/s-2001-13832

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies
 Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland, Tel.: 0049 (0)30 450551002, Fax: 0049 (0)30 450551909
 claudia.spies@charite.de

Bitte zitieren als

DAS-Taskforce 2015; Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dail P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefer R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *GMS Ger Med Sci*. 2015;13:Doc19.

DOI: 10.3205/000223, URN: urn:nbn:de:0183-0002238

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2015-13/000223.shtml>

Eingereicht: 25.09.2015

Veröffentlicht: 12.11.2015

Copyright

©2015 DAS-Taskforce 2015 et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Tabellen (Deutsche Version)

Risikofaktoren für ein Delir in der Intensivmedizin	LoE	GoR
1.1 Während der intensivstationären Behandlung soll auf folgende Risikofaktoren geachtet werden (8): <ul style="list-style-type: none"> • Basisfaktoren (Komorbiditäten, vorbestehendes kognitives Defizit (84-86), chronische Schmerzen, Schwere der Erkrankung, vorbestehende Immobilität) • Behandlungsassoziierte Faktoren (operativer Eingriff, anticholinerge Medikation, Einsatz von Benzodiazepinen (34, 87-88), Tiefe und Dauer einer Sedierung, maschinelle Beatmung, Intubation) • psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren 	[8] 1a [84-86] 2b, 1b, 1b [34, 87-88] 1b, 2b, 1b	A

Tabelle 1: Risikofaktoren für ein Delir in der Intensivmedizin

Prävention und Risikoreduktion	LoE	GoR
2.1 Eine routinemäßige pharmakologische Delirprävention sollte nicht bei allen erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden (89-98).	[89-98] 2b, 2b, 2b, 2b, 1b, 1b, 1b, 1b	B
2.2 Zur Delirprophylaxe können Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir eine low-dose Haloperidol-Prophylaxe erhalten (99).	[99] 2b	0
2.3 Eine Übersedierung soll vermieden werden (23).	[23] 1b	A
2.4 Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs soll bei allen intensivmedizinischen-behandelten Patienten durchgeführt werden (100, 21): <ul style="list-style-type: none"> • Tagsüber sollen stimulierende Maßnahmen durchgeführt werden: frühe Mobilisation (95) und Reorientierung (101) (mit Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht) • Nachts sollen schlaffördernde Maßnahmen (102) durchgeführt werden: Lichtreduktion und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen. (Upgrading: klinische Relevanz, einfache Durchführbarkeit)	[100] 1a [21] 1b [95] 1b [101] 1b [102] 2b	A A A

Tabelle 2: Prävention und Risikoreduktion

Spätfolgen	LoE	GoR
3.1 Es soll auf folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) (103) geachtet werden: Delir, Einsatz von Benzodiazepinen, Länge der Sedierung, Angst, hygienische Isolationsmaßnahmen, kontinuierliche Abhängigkeit von einem Organersatzverfahren.	[103] 1a	A
3.2 Erwachsenen intensivmedizinisch-behandelten Patienten mit Risikofaktoren für eine Belastungsstörung sollten eine Nachuntersuchung und eine psychologische/psychiatrische Nachbehandlung empfohlen werden. <i>Upgrading: klinische Relevanz</i>	5	B
3.3 Während der intensivstationären Behandlung sollten folgende Risikofaktoren (104) für die Entstehung kognitiver Langzeitschäden berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • anamnestische Basisfaktoren (vorbestehendes kognitives Defizit (84-86), bekannte genetische Disposition (z.B. Apolipoprotein E4) (105), bekannte Depression) • Behandlungsassoziierte Faktoren: Delirfrequenz und Delirdauer (4, 7, 106), Hypoxie (paO2 <60 mmHg, transfusionsbedürftige Anämie* und Hypotension (RR-Abfall >30% des individuellen Normwertes), schwere Sepsis/septischer Schock, extreme Blutzuckerschwankungen (BZ-Fluktuationen mit Extremen <60 mg/dl und >180 mg/dl) • psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren (gestörter Schlaf/Lärm (>80 db)) 	[104] 2b [84-86] 2b, 1b, 1b [105] 2b [4, 7, 106] 2b, 2b, 2a	B

Tabelle 3: Spätfolgen

Monitoring - Allgemeines	LoE	GoR
4.1 In der Intensivmedizin sollen patientenorientierte Behandlungskonzepte zur bedarfsadaptierten Analgesie und Sedierung, sowie zur Vermeidung von Angst und Delir mit individueller patientenspezifischer Festlegung von Therapiezielen und einem adäquaten Monitoring der Behandlungseffekte Anwendung finden - sowohl in Bezug auf gewünschte Wirkungen als auch auf Nebenwirkungen (107-109).	[107-109] 1b 2b 2b	A
4.2 Das Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung, Angst und Delir sollen mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden. Dies soll Standard auf allen Intensivstationen sein (110). <i>Upgrading: Relevanz</i>	[110] 4	A
4.3 Validierte Scoringsysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Sedierung, der Angst und des Delirs eingesetzt werden (10).	[10] 1b	A

Tabelle 4: Monitoring – Allgemeines

Monitoring von Analgesie	LoE	GoR
4.4 Zum Monitoring der individuellen Schmerzsituation sollen ein validierter Selbsteinschätzungsscore und ein validierter Fremdeinschätzungsscore eingesetzt werden (10).	[10] 1b	A

Tabelle 5: Monitoring von Analgesie

Monitoring von Sedierung	LoE	GoR
4.5 Das Sedierungsziel soll für den individuellen Patienten klar definiert sein und bedarf einer regelmäßigen Adaptation an die veränderliche klinische Situation (22).	[22] 1b	A
4.6 Bei intensiv-medizinisch behandelten Patienten soll der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsalgorithmen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien erfolgen (111).	[111] 1b	A
4.7 Sedierungsziel und Sedierungsgrad sollen mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden (112). <i>Upgrading: Relevanz</i>	[112] 5	A
4.8 Es sollen valide und reliable Scores eingesetzt werden wie z.B. der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (107, 113).	[107, 113] 1b	A
4.9 Der Stellenwert apparativer Messverfahren kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Ihr ergänzender Einsatz soll jedoch bei sehr tief sedierten (RASS -4/-5) bzw. neuromuskulär blockierten Patienten zur frühzeitigen Erkennung von Über- und Untersedierung angestrebt werden (114), (115), (116). <i>Upgrading: Relevanz</i>	[114] 2b [115] 3b [116] 2a	A
4.10 Bei Patienten mit unklaren Bewusstseinsstörungen (zum Beispiel hypoaktivem Delir, die nicht auf eine antidelirante Medikation ansprechen) soll der Ausschluss eines non-convulsiven Status mittels EEG erfolgen (117). <i>Upgrading: klinische Relevanz/Häufigkeit</i>	[117] 2b	A

Tabelle 6: Monitoring von Sedierung

Monitoring von Delir	LoE	GoR
4.11 Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden (4, 118-120) (z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).	[4] 1b [118] 2b [119] 2b [120] 2b	A
4.12 Das Ergebnis des Delirmonitorings soll mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden (82, 121).	[82] 1a [121] 1b	A

Tabelle 7: Monitoring von Delir

Monitoring von Angst	LoE	GoR
4.13 Zum Monitoring der Angst an intensivmedizinisch-behandelten Patienten sollte ein validiertes Testverfahren verwendet werden (122). <i>Downgrading: indirectness of evidence</i>	[122] 1b	B

Tabelle 8: Monitoring von Angst

Monitoring von Schlaf	LoE	GoR
4.14 Ein Monitoring des Schlafs intensivmedizinisch-behandelter Patienten kann erfolgen (123). <i>Downgrading: Durchführbarkeit/technische Voraussetzungen</i>	[123] 2b	0

Tabelle 9: Monitoring von Schlaf

Nicht-pharmakologische Konzepte	LoE	GoR
5.a.1 Als nicht-pharmakologische Therapieansätze sollte zur Reduktion von Schmerzen und Angst folgende Verfahren eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Nutzung muskulärer Reserven: Frühmobilisation (91, 92, 95), Atemtherapie (124), Physio- und Ergotherapie, TENS und passive Bewegungstherapie, Handmassagen (125) (Vgl. LL zur Frühmobilisierung) • Kognitive Stimulation: wie beispielsweise Musiktherapie (122) 	[91] 2b [92] 2b [95] 1b [124] 3b [125] 3b [122] 1b	B
5.a.2 Als nicht-pharmakologische Therapieansätze sollte zur Prävention eines Delirs berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Nutzung muskulärer Reserven: Frühmobilisation Physio- und Ergotherapie (91, 92, 95) • kognitive Stimulation (u.a. zeitliches Reorientierungsprotokoll (101)) • Verbesserung der Umweltbedingungen (Lärmreduktion (126)/Lichtanpassung) und Vermeidung sozialer Deprivation (127) 	[91] 2b [92] 2b [95] 1b [101] 2b [126] 1b [127] 1b	B

Tabelle 10: Therapeutische Konzepte - Nicht-pharmakologische Konzepte

Analgesie	LoE	GoR
5.b.1 Patienten auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten (128).	[128] 1b	A
5.b.2 Zur Analgesie sollte bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie (15-18) verwendet werden. <i>Downgrading: Ausnahmen</i>	[15] 3b [16] 1b [17] 1b [18] 2b	B
5.b.3 In Abhängigkeit von der Schmerzsituation und den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente können alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika eingesetzt werden (129). <i>Downgrading: individuelle Indikation</i>	[129] 1a	0
5.b.4 Wenn es der Zustand der Patienten ermöglicht (RASS 0/-1, kein Delir), kann auf eine patienten-kontrollierte Bedarfsmedikation umgestellt werden (20). <i>Downgrading: Durchführbarkeit</i>	[20] 1a	0
5.b.5 Bei wachen, kooperativen Patienten sollte die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) bevorzugt gegenüber konventioneller bedarfsweise applizierter Schmerztherapie eingesetzt werden, da dadurch eine bessere Schmerzkontrolle und Patientenzufriedenheit erzielt wird (20). <i>Downgrading: Durchführbarkeit</i>	[20] 1a	B
5.b.6 Die Möglichkeit einer Kombination mit regionalen Analgesieverfahren (insbesondere der epiduralen Analgesie) sollte in das therapeutische Konzept miteinbezogen werden (19). Die Anlage von regionalen Kathetern und der Beginn der Therapie sollten möglichst früh präoperativ erfolgen. <i>Downgrading: individuelle Indikation/Durchführbarkeit</i>	[19] 1a	B
5.b.7 Potenziell schmerzende Wundversorgungen sollen nur mit ausreichender analgetischer Abschirmung durchgeführt werden (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Analgosedierung oder Narkose). <i>Upgrading: ethische Gründe</i>	5	A

Regionalanalgesie	LoE	GoR
<p>6.1 Vor der Anwendung regionaler Analgesieverfahren sollte für jeden einzelnen Patienten eine kritische und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, die täglich zu überprüfen ist.</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit</i></p>	5	B
<p>6.2 Bei entsprechender Indikationsstellung und Risiko-Nutzen-Abwägung soll die epidurale Katheteranalgesie mit Lokalanästhetikum bevorzugt eingesetzt werden, da sie im Vergleich zur intravenösen Opiattherapie zu einer Verbesserung der perioperativen Analgesie führt (130, 131), sowie eine Reduktion pulmonaler Komplikationen und der systemischen Opioidtherapie, eine Verbesserung der Darmmotilität durch Sympathikolyse, eine Verbesserung der Mobilisierbarkeit, sowie Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer bewirken kann (132).</p>	[130] 1a [131] 1b [132] 1a	A
<p>6.3 Die epidurale Katheteranalgesie sollte entweder mit einem Lokalanästhetikum allein oder in Kombination mit einem Opioid erfolgen, da diese der alleinigen epiduralen Opioidgabe in der Schmerztherapie überlegen ist (133).</p>	[133] 1a	B
<p>6.4 Die technische Durchführung von rückenmarksnahen Regionalverfahren sollte atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist das Verfahren abzubrechen und der Patient bzgl. möglicher Komplikationen intensiv zu überwachen (110).</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, Relevanz</i></p>	[110] 5	B
<p>6.5 Zur Vermeidung bzw. frühzeitigen Erkennung neurologischer Komplikationen soll insbesondere zur Ermöglichung einer neurologischen Verlaufskontrolle der Sedierungsgrad bei/nach Anlage, innerhalb der ersten 24 Stunden 8- stündlich und dann mindestens 1 x täglich einem RASS von 0/-1 entsprechen (110).</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, Relevanz</i></p>	[110] 5	A
<p>6.6 Bei der Anwendung von rückenmarksnahen Regionalverfahren und bestehender Therapie mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenfunktionshemmern sollen die Zeitintervalle zur Verabreichung antithrombotischer Substanzen entsprechend den Empfehlungen der DGAI eingehalten werden (134, 135).</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, Relevanz</i></p>	[134-135] 5	A
<p>6.7 Zur Durchführung einer optimierten Schmerztherapie und zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen soll eine tägliche Visite (Überwachung des Katheters auf Dislokationen, Blutungen und Infektionszeichen sowie ggf. Verbandswechsel) und Qualitätskontrolle mit Dosisanpassung an die jeweiligen Erfordernisse durchgeführt werden (136), (137).</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, Relevanz</i></p>	[136-137] 2a	A
<p>6.8 Bei Verdacht auf Komplikationen soll die sofortige Einleitung diagnostischer und ggf. therapeutischer Maßnahmen erfolgen. Wenn dies aus patientenspezifischen oder organisatorischen Gründen nicht möglich ist, soll kein rückenmarksnahes Regionalverfahren zur Anwendung kommen.</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, Relevanz</i></p>	5	A
<p>6.9 Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, sollte die Implementierung klinikinterner Standards zur Anwendung regionaler Analgesieverfahren im Rahmen der Intensivmedizin erfolgen (138).</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, Relevanz</i></p>	[138] 4	B

Tabelle 11: **Analgesie und Regionalanalgesie**

Sedierung	LoE	GoR
5.c.1 Bei intensivmedizinischen-behandelten Patienten soll ein RASS von 0/-1 angestrebt werden (21, 22).	[21] 1b [22] 1b	A
5.c.2 Eine Sedierung soll nicht regelhaft bei jedem Patienten erfolgen, sondern ist speziellen Situationen/Indikationen (zum Beispiel bei erhöhtem intrakraniell Druck) vorbehalten (21, 22).	[22] 1b [21] 1b	A
5.c.3 Die Auswahl der Sedativa soll folgende Aspekte berücksichtigen: 1) spezifische Indikation und individuelles Sedierungsziel; 2) die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik <i>Upgrading: klinische Relevanz</i>	5	A
5.c.4 Zur Sedierung von intensivmedizinisch-behandelten Patienten sollen gut steuerbare Sedativa bevorzugt eingesetzt werden (139-146).	[139] 2b [140-144] 1b [145] 2b [146] 1a	A

Tabelle 12: Sedierung

Moderate/tiefe Sedierung (Ziel-RASS ≤ -2)	LoE	GoR
5.d.1 Bei invasiv-beatmeten Patienten soll Propofol (off-label-use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung <4 mg/kgKörpergewicht/h) erwogen werden (147).	[147] 1a	A
5.d.2 Die inhalative Sedierung kann bei invasiv-beatmeten Patienten angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden (148-154). <i>Downgrading: individuelle Indikation</i>	[148] 2b [149-154] 1b	0
5.d.3 Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS ≤ -2 eingesetzt werden (155). <i>Downgrading: Alternativen</i>	[155] 1a	0
5.d.4 Wenn keine Kontraindikation vorliegt, soll nur bei Patienten mit Ist-RASS ≤ -2 ein täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch erfolgen (31), (30).	[30] 1a [31] 1b	A

Tabelle 13: Moderate oder tiefe Sedierung

Symptomorientierte Therapie mit Sedativa (Ziel-RASS 0/-1)	LoE	GoR
<p>5.e.1 Zur Stressreduzierung und vegetativer Dämpfung intensivmedizinisch-behandelter erwachsener Patienten sollten Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden. (156-158)</p> <p><i>Downgrading: auch nicht-pharmakologische Maßnahmen relevant, Ursachen von Stress reduzieren/behandeln</i></p>	[156] 2b [157] 1b [158] 1b	B
<p>5.e.2 Zur symptomorientierten Agitationsbehandlung und Anxiolyse intensiv-medizinisch-behandelter Patienten sollte titriert zu einem Ziel-RASS 0/-1 die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen erwogen werden (146).</p> <p><i>Downgrading: Ursachen der Agitation behandeln, inconsistent evidence, Indikation</i></p>	[146] 1a	B
<p>5.e.3 Die Behandlung von psychotischen Symptomen (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen (33).</p>	[33] 1a	A
<p>5.e.4 Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten angestrebt werden, wobei medikamentöse (81) und nicht-medikamentöse (159) Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm (126) und Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen in der Nacht) angewendet werden sollten.</p> <p><i>Downgrading: Durchführbarkeit/Kosten</i></p>	[81] 1b [159] 3b [126] 1b	B

Tabelle 14: Symptomorientierte Therapie mit Sedativa (Ziel-RASS 0/-1)

Pharmakologische Therapie des Delirs	LoE	GoR
<p>5.f.1 Eine symptomorientierte Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden (160).</p>	[160] 1b	A
<p>5.f.2 Bei der Behandlung des Delirs kann niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen (33).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikation</i></p>	[33] 1a	0
<p>5.f.3 Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromen ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten) (161).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikation</i></p>	[161] 1b	B
<p>5.f.4 Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden (34, 35).</p>	[34] 1b [35] 1b	A

Tabelle 15: Pharmakologische Therapie des Delirs

Entwöhnung von der Beatmung	LoE	GoR
<p>5.g.1 Weaning soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen, um die Komplikationen der Beatmung zu vermeiden, den Outcome zu verbessern und die intensivstationäre Behandlung zu verkürzen (21, 162).</p>	[162] 1b [21] 1b	A
<p>5.g.2 Für das Weaning soll ein Weaningprotokoll in Kombination mit einem Sedierungsprotokoll (Sedierung gemäß S3-LL) angewendet werden (21, 162).</p>	[162] 1b [21] 1b	A

Tabelle 16: Entwöhnung von der Beatmung

Neuromuskuläre Blockade	LoE	GoR
7.1 Muskelrelaxantien sollen nur bei speziellen Indikationen auf der Intensivstation eingesetzt werden. <i>Upgrading: Sicherheit</i>	5	A
7.2 Wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden, soll eine adäquate Analgesie und Sedierung sichergestellt sein (39). <i>Upgrading: Sicherheit</i>	[39] 5	A
7.3 Die Sedierungstiefe und die neuromuskuläre Blockade, falls diese überhaupt erforderlich ist, sollen engmaschig kontrolliert werden (40). <i>Upgrading: klinische Relevanz, Sicherheit</i>	[40] 2b	A

Tabelle 17: Neuromuskuläre Blockade

Intra- und Interhospitaltransporte	LoE	GoR
8.1 Bei Inter- und Intrahospitaltransporten sollten Analgetika und Sedativa mitgeführt (163, 164) und bedarfsadaptiert eingesetzt werden (41). <i>Upgrading: klinische Relevanz</i>	[163 + 164] 5 [41] 2b	B

Tabelle 18: Intra- und Interhospitaltransporte

Schwangere und Stillende in der Intensivmedizin	LoE	GoR
<p>B1.1 Die Pharmakotherapie akuter Schmerzen bei Schwangeren und Stillenden soll die Wirkungen auf das ungeborene Kind/muttermilch-ernährte Kind berücksichtigen.</p> <p><i>Upgrading: klinische Relevanz</i></p>	5	A
<p>B1.2 Werden Frauen nach der Geburt intensivmedizinisch betreut, soll (bis zum 7. Tag postpartum) auf Medikamente, die eine relaxierende Nebenwirkung auf den Uterus haben, zum Schutz vor einer Atonie verzichtet werden (165).</p>	[165] 1a	A
<p>B1.3 Bei gegebener Indikation können Opiode in jeder Phase der Schwangerschaft (unter adäquater Überwachung es ungeborenen Kindes) gegeben werden (166-168).</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p>	[166] 1b [167] 4 [168] 4	0
<p>B1.4 In der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl intensivmedizinisch-behandelter Patientinnen Diclofenac bis zur 27+0.SSW verwendet werden und ist nach der 27+0.SSW zu meiden (169, 170).</p> <p>In der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl unter den Stufe-I Analgetika Paracetamol gegeben werden (171-176).</p> <p>Mittel der zweiten Wahl kann ASS bis zur 28.SSW sein.</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p>	[169] 2b [170] 3b [171-176] 4	0
<p>B1.5 Sedativa sollten bei Schwangeren nur bei zwingender Indikation angewendet werden.</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit</i></p>	5	B
<p>B1.6 Bei stillenden Patientinnen auf der Intensivstation soll abhängig von der aktuellen Medikation geprüft werden, ob in der Muttermilch angereicherte Substanzen eine Gefährdung für das Kind darstellen.</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit</i></p>	5	A
<p>B1.7 Bei gegebener Indikation können Opioidanalgetika in der Stillzeit gegeben werden, wobei Fentanyl und Morphin Mittel der ersten Wahl sind. Bei Kindern mit Apnoeigung ist bei allen Opioiden besondere Vorsicht geboten (177-180).</p> <p><i>Downgrading: Sicherheit, individuelle Indikation</i></p>	[177-180] 2b, 3b	0
<p>B1.8 In der Stillzeit sollte als Mittel der ersten Wahl unter den Stufe-I Analgetika Paracetamol und Ibuprofen verwendet werden. Diclofenac kommt als Mittel der zweiten Wahl ebenfalls in Frage.</p> <p><i>Upgrading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p>	5	B

Tabelle 19: Schwangere und Stillende in der Intensivmedizin

Morbibunde und Sterbende Patienten	LoE	GoR
<p>B2.1 Sterbende Patienten sollen den gleichen Anspruch auf eine patientenorientierte ärztliche und pflegerische Behandlung und Betreuung wie alle Intensivpatienten haben. Durch ein regelmäßiges Monitoring bei sterbenden Patienten soll, entsprechend den allgemeinen Leitlinien, die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden.</p> <p><i>Upgrading: ethische Relevanz</i></p>	5	A
<p>B2.2 Sterbende Patienten sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Beschleunigung des Sterbeprozesses führt (181), (182).</p> <p><i>Upgrading: klinische Relevanz</i></p>	[181] 2b [182] 2a	A
<p>B2.3 Neuromuskulär blockierender Medikamente sollen bei sterbenden Patienten nicht angewendet werden, da das klinische Befinden des Patienten dann nur eingeschränkt zu beurteilen ist.</p> <p><i>Upgrading: klinische Relevanz</i></p>	5	A

Tabelle 20: Morbibunde und Sterbende Patienten

Brandverletzte Patienten	LoE	GoR
<p>B3.1 Zur Schmerztherapie von Verbrennungspatienten sollte ein multimodales Konzept bestehend aus Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Methoden durchgeführt werden (45).</p>	[45] 2a	B
<p>B3.2 Die kontinuierliche intravenöse Gabe von Lidocain zur Analgesie bei Verbrennungspatienten soll nicht erfolgen (183).</p>	[183] 1a	A
<p>B3.3 Die Gabe von Co-Analgetika wie Gabapentin kann bei Erwachsenen Brandverletzten zusätzlich zur Gabe von Opioiden erfolgen (184).</p>	[184] 3b	0
<p>B3.4 Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie (185, 186) und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs (187) bei Brandverletzten verwendet werden.</p>	[185] 1b [186] 1b [187] 4	B
<p>B3.5 Alpha 2-Agonisten sollten zur Sedierung von Brandverletzten verwendet werden und sind vorteilhafter gegenüber anderen Pharmaka, z.B. Benzodiazepinen (188).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikationsstellung</i></p>	[188] 1a	B
<p>B3.6 Topische Gabe von Lidocain in verschiedenen Präparationen kann zur Schmerzlinderung bei Verbandswechseln beitragen und kann zum Verbandswechsel eingesetzt werden (189).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikationsstellung</i></p>	[189] 1b	0
<p>B3.7 Virtuelle Realität (VR) sollte zusätzlich zur pharmakologischen Therapie von Schmerz und Angst als non-pharmakologisches Adjuvans verwendet werden (190).</p> <p><i>Downgrading: Verfügbarkeit</i></p>	[190] 1a	B

Tabelle 21: Brandverletzte Patienten

Das brandverletzte Kind	LoE	GoR
<p>B3a.1 Zur Analgesie und Sedierung für Verbandswechsel brandverletzter Kinder sollen standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme eingesetzt werden (46).</p> <p><i>Upgrading: klinische Relevanz</i></p>	[46] 5	A
<p>B3a.2 Für den Prozedurenschmerz sollte Ketamin gegenüber Opioiden bevorzugt eingesetzt werden (191).</p>	[191] 2b	B
<p>B3a.2 Nicht-pharmakologische Verfahren (Massage in nicht verbrannten Arealen, Hypnose, virtuelle Realität) in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich zu einer reinen Opioidanalgesie Schmerzscores und sollten bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden (192), (193), (194).</p> <p><i>Downgrading: Verfügbarkeit</i></p>	[192] 1b [193] 1b [194] 1b	B
<p>B3a.3 Zur prozeduralen Sedierung zum Verbandswechsel brandverletzter Kinder kann Dexmedetomidin verwendet werden (195).</p> <p><i>Downgrading: off-label-use</i></p>	[195] 1b	0

Tabelle 22: Das brandverletzte Kind

Polytraumatisierte Patienten	LoE	GoR
<p>B4.1 Ketamin kann in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol für Kurzeingriffe benutzt werden.</p>	5	0
<p>B4.2 Etomidate sollte nicht mehr für eine prozedurale Sedierung bei polytraumatisierten Patienten verwendet werden (196-199), (49).</p> <p><i>Upgrading: Inkonsistente Evidenz</i></p>	[49] 1a [196] 3b [197] 1b [198] 2b [199] 1a	B

Tabelle 23: Polytraumatisierte Patienten

Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck	LoE	GoR
B5.1 Anhand der aktuellen Datenlage kann keine Empfehlung für die Anwendung eines bestimmten Instruments zum Monitoring von Analgesie oder Sedierung bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension gegeben werden. Eine neurologische Untersuchung soll bei diesen Patienten engmaschig durchgeführt werden (50).	[50] 1a	A
B5.2 Eine adäquate Analgesie und Sedierung nach Ziel-RASS soll in der Therapie von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn- Trauma und/oder intrakranieller Hypertension durchgeführt werden (200).	[200] 1a	A
B5.3 Ketamin-Razemat sollte bei kontrollierter Beatmung (paCO ₂ konstant) und additiver Sedierung mit GABA-Rezeptor-Agonisten (Unterdrückung der exzitatorischen Komponente) auch bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension erwogen werden (201, 202). <i>Downgrading: off-label-use</i>	[201] 1a [202] 1a	B
B5.4 Ein Ketamin-Razemat/Midazolam-basiertes oder ein Opioid/Midazolam-basiertes Sedierungs-Regime sollten bei mechanisch beatmeten Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension eingesetzt werden (201, 202). <i>Downgrading: off-label-use, individuelle Indikationsstellung</i>	[201] 1a [202] 1a	B
B5.5 Ein S (+)-Ketamin/Methohexital-basiertes oder ein Fentanyl/Methohexital-basiertes Sedierungs-Regime können bei mechanisch beatmeten Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension eingesetzt werden (203), (204). <i>Downgrading: individuelle Indikationsstellung</i>	[203] 2b [204] 2b	0
B5.6 Eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden (Remifentanyl, Sufentanyl, Fentanyl, Morphin) sollte bei Patienten mit intrakranieller Hypertension stets unter Kontrolle des MAP erfolgen (203-205).	[203-205] 2b	B
B5.7 Auf Grund der günstigen Pharmakokinetik und der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit sollte Remifentanyl im Vergleich mit anderen Opioiden vorrangig zur Analgosedierung von Neurointensivpatienten verwendet werden, sofern die Analgosedierung als kurzfristig erforderlich eingeschätzt wird (maximal 72 Stunden) (51), (206-209).	[206] 2b [207] 2a [51] 2a [208] 2a [209] 2b	B
B5.8 Bolusgaben von Opioiden sollten möglichst vermieden werden und nur in Ausnahmen unter MAP- und ICP-Kontrolle gegeben werden (210). <i>Downgrading: Steuerungsproblem</i>	[210] 1a	B
B5.9 Ein Propofol-basiertes oder ein Midazolam-basiertes Sedierungs-Regime zur Sedierung Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten sind gleichermaßen sicher. Wenn rasche neurologische Beurteilbarkeit gewünscht ist, sollte Propofol bevorzugt werden (210). <i>Downgrading: individuelle Indikationsstellung</i>	[210] 1a	B
B5.10 Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie zur Prophylaxe einer intrakraniellen Hypertension soll bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht erfolgen (200), (211), (212).	[200] 1a [211] 1b [212] 1b	A
B5.11 Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie unter EEG-Monitoring sollte bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nur bei anderweitig (medikamentös und chirurgisch) nicht beherrschbarer intrakranieller Hypertension eingesetzt werden, sofern hämodynamische Stabilität gewährleistet ist (213-216). <i>Downgrading: individuelle Indikationsstellung</i>	[213] 1a [214] 1a [215] 1b [216] 1b	B

Tabelle 24: Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck

Kardiochirurgische Patienten	LoE	GoR
<p>B6.1 Für die Analgesie additiv zur Sedierung sollten kurz-wirksame Opioid-Analgetika wie beispielsweise Remifentanyl (217, 218) verwendet werden.</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikation</i></p>	[217] 1b [218] 1b	B
<p>B6.2 Bei wachen, adäquaten Patienten sollte eine „Patient-Controlled-Analgesia“ einer „Nurse-Controlled-Analgesia“ vorgezogen werden (219).</p> <p><i>Downgrading: kleine Studien</i></p>	[219] 1a	B

Tabelle 25: Kardiochirurgische Patienten

Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren	LoE	GoR
<p>B7.1 Besonders unter der Anwendung extrakorporaler Herz- und Lungenersatzverfahren soll ein zielgesteuerter Wachheitsgrad durch regelmäßiges klinisches Monitoring und kontinuierliche Dosisanpassung an den Sedierungsbedarf erreicht werden.</p> <p><i>Upgrading: klinische Relevanz</i></p>	5	A
<p>B7.2 Der Ziel-RASS an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren sollte folgende Faktoren berücksichtigen: Patienten an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren haben etliche Risikofaktoren für das Auftreten einer PTSD (220), ein höherer Grad an Wachheit ist mit der Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an physiotherapeutischen Übungen verbunden (221) und ein Ziel-RASS = 0 ist sicher durchführbar (57-61).</p>	[220] 3b [221] 4 [57] 2b [58] [59] 2b [60] 3b [61] 3b	B

Tabelle 26: Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren

Monitoring von Analgesie bei Kindern	LoE	GoR
C.1.a.1 Altersgemäße, validierte Scoringsysteme sollen bei Kindern zur Therapiesteuerung und Überwachung von Analgesie, Sedierung und Delir eingesetzt werden (65).	[65] 1a	A
C.1.a.2 In der pädiatrischen Intensivmedizin sollen patientenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung, Angst und Delir mit individueller patientenspezifischer Festlegung von Therapiezielen angewendet werden. <i>Upgrading: klinische Relevanz</i>	5	A
C.1.a.3 Kinder sollen nach Möglichkeit ihre Schmerzen selbst einschätzen (66). <i>Upgrading: klinische Relevanz</i>	[66] 2b	A
C.1.a.4 Bei Kindern sollen Verhaltensmerkmale wie Gesichtsausdruck, Weinen, Motorik, Körperhaltung, Aktivität, Ruhelosigkeit, Apathie und die äußere Erscheinung von der Schmerzerfassung als stichhaltige Indikatoren für das Vorhandensein von Schmerz berücksichtigt werden (222, 223).	[222] 1b [223] 1b	A
C.1.a.5 Für Kinder etwa ab dem 4. Lebensjahr soll zur Selbsteinschätzung am besten die Faces Pain Scale – Revised (67) verwendet werden. Ab dem Schulalter ist auch der alternative Einsatz numerischer Rating-Skalen oder visueller Analog-Skalen möglich.	[67] 1b	A
C.1.a.6 Die kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUSS) oder die Comfort-B Scale sollen als validierte und praktikable Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten postoperativen Schmerzes bei nicht-beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von etwa 4 Jahren verwendet werden (224, 225).	[224] 1b [225] 1b	A
C.1.a.7 Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung des akuten postoperativen Schmerzes bei beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von etwa 4 Jahren verwendet werden (225).	[225] 1b	A
C.1.a.8 Für die Beurteilung von Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen, die sich auf Grund schwerer kognitiver Beeinträchtigung nicht mitteilen können, <i>sollen</i> speziell validierte Messinstrumente (z.B. Paediatric Pain Profile oder Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised) verwendet werden (226, 227). <i>Upgrading: hohe klinische Relevanz</i>	[226] 2b [227] 2b	A
C.1.a.9 Eine Evidenz-basierte Empfehlung für eine bestimmte neonatale "Schmerz"-Skala kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Bei prolongierten Schmerzzuständen <i>können</i> z.B. die COMFORTneo scale oder die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) angewandt werden (225, 228). <i>Downgrading: fehlende Evidenz</i>	[225] 1b [228] 2b	0
C.1.a.10 Die Möglichkeit eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollte</i> nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden (229). Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Opioid-Entzuges <i>können</i> im Neugeborenenalter der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen die SOS (230) oder das WAT-1 (231) eingesetzt werden. <i>Downgrading: individuelles Risiko</i>	[229] 1a [230] 2b [231] 1b	B

Tabelle 27: Monitoring von Analgesie bei Kindern

Monitoring von Sedierung bei Kindern	LoE	GoR
C.1.b.1 Die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) oder die COMFORTneo scale können für die Beurteilung von Sedierungstiefe bei Früh- und Reifgeborenen verwendet werden (228, 232-237).	[228] 2b [232] 1b [233] 1b [234] 1b [235] 2b [236] 2b [237] 2b	0
C.1.b.2 Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern verwendet werden (238).	[238] 1b	A
C.1.b.3 Die Möglichkeit eines Sedativa-Entzugssyndroms (insbesondere Krampfanfälle) sollte nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden. Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Sedativa-Entzuges können im Neugeborenenalter der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen die SOS oder das WAT-1 eingesetzt werden (229-231).	[229] 1a [230] 2b [231] 1b	B

Tabelle 28: Monitoring von Sedierung bei Kindern

Monitoring des Delirs bei Kindern	LoE	GoR
C.1.c.1 Es <i>soll</i> ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validierten, pädiatrischen Delir-Score (z.B. pCAM-ICU, CAP-D oder PAED-Scale) durchgeführt werden (72-74).	[72] 1b [73] 1b [74] 1b	A

Tabelle 29: Monitoring des Delirs bei Kindern

Analgesie bei Kindern	LoE	GoR
C.2.a.1 Kritisch kranke Kinder auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten, unabhängig von der Notwendigkeit einer Sedierung (239). <i>Upgrading: hohe klinische Relevanz</i>	[239] 2a	A
C.2.a.2 Die kontinuierliche intravenöse Infusion eines Opiods sollte auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation bei starken Schmerzen angewendet werden (240), (241).	[240-241] 2b	B
C.2.a.3 Zur Vermeidung eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollten</i> Opiode nach kontinuierlicher Therapie nach Möglichkeit ausgeschlichen werden. <i>Upgrading: hohe klinische Relevanz und praktische Erfahrung</i>	5	B
C.2.a.4 Bei starken Schmerzen soll bei älteren Kindern eine Schmerzbekämpfung mittels eines Opioides in Kombination mit einem Nichtopioid erfolgen (242-245).	[242-245] 1b	A
C.2.a.5 Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sollten bei der analgetischen Therapie berücksichtigt werden (246).	[246] 2b	B
C.2.a.6 Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA) kann nützlich sein bei Kindern ab ca 5 Jahren, bei Kindern < 6 Jahren kann eine Eltern- und/oder Pflege-kontrollierte Analgesie eingesetzt werden (247).	[247] 4	0
C.2.a.7 Zusätzliche Maßnahmen zur Schmerzreduktion sollen bei akuten, prozeduralen Schmerzen des Neugeborenen erwogen werden, wie die Gabe von oralen Zuckerstoffen (z.B. Glukose oder Saccharose), sowie der Einsatz nicht-pharmakologischer Maßnahmen (nicht-nutritives Saugen, Stillen, Fascilitated tucking, Känguruhpflege, etc.) (248, 249).	[248] 1a [249] 1b	A

Tabelle 30: Analgesie bei Kindern

Nicht-pharmakologische Maßnahmen bei Kindern	LoE	GoR
<p>C.2.b.1 Bei Kindern sollte auf jeden korrigierbaren Umgebungsfaktor geachtet werden und eine fürsorgliche Behandlung gewährleistet sein (250).</p> <p><i>Upgrading: hohe klinische Relevanz</i></p>	[250] 4	B
<p>C.2.b.2 Ein normales Schlafmuster sollte gefördert werden, insbesondere sollte auf eine adäquate Beleuchtung, Reduktion von Lärm und einen möglichst angepassten Tag-Nacht-Rhythmus der Patienten geachtet werden (239).</p> <p><i>Upgrading: hohe klinische Relevanz</i></p>	[239] 5	B

Tabelle 31: Nicht-pharmakologische Maßnahmen bei Kindern

Sedierung bei Kindern	LoE	GoR
<p>C.2.c.1 Bei Notwendigkeit einer Dauersedierung <i>sollte</i> eine sorgfältige Titration auf die niedrigst mögliche Dosis erfolgen. Ein Sedierungskonzept, das in randomisierten kontrollierten Studien geprüft wurde, liegt im Kindesalter nicht vor (251, 252).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikation</i></p>	[251] 1a [252] 5	B
<p>C.2.c.2 Midazolam kann zur Sedierung älterer, kritisch kranker Kinder verwendet werden, die einer intravenösen Sedierung bedürfen. Diese kann kontinuierlich verabreicht werden (253).</p>	[253] 4	0
<p>C.2.c.3 Zur Sedierung von pädiatrischen ICU-Patienten <i>kann</i> die kontinuierliche intravenöse Applikation von Alpha2-Agonisten (Clonidin oder Dexmedetomidin) zur vegetativen Dämpfung adjuvant oder alternativ zur Sedierung mit Midazolam verwendet werden (254-257).</p> <p><i>Downgrading: off-table-use</i></p>	[254] 1b [255] 1b [256] 1b [257] 2b [284] 1b	0
<p>C.2.c.4 Tägliche Sedierungspausen <i>können</i> bei Säuglingen und Kleinkindern erwogen werden, um eine Übersedierung zu vermeiden (258, 259).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikation</i></p>	[258] 2b [259] 1b	0
<p>C.2.c.5 Bei älteren, kritisch kranken Kindern sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden (260).</p> <p><i>Downgrading: individuelle Indikation</i></p>	[260] 1b	B
<p>C.2.c.6 Eine dauerhafte Sedierung von Neonaten soll nur in absoluten Ausnahmefällen, z.B. bei lebensbedrohlichen, nicht anderweitig beeinflussbaren Unruhezuständen, und unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen- Risiko-Verhältnisses erfolgen (261).</p>	[261] 1a	A
<p>C.2.c.7 Wenn im Einzelfall bei Neonaten eine Sedierung notwendig ist, sollte bevorzugt Morphin gegenüber Midazolam eingesetzt werden (262).</p> <p><i>Downgrading: nicht ausreichende Evidenz in diesem Punkt des Reviews</i></p>	[262] 1a	B
<p>C.2.c.8 Bei Neonaten und Frühgeborenen sollte der Einsatz von Chloralhydrat und Phenobarbital nur im begründeten Einzelfall und nach sorgfältiger Risiko-/Nutzenabwägung erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die zerebrale Entwicklung (263-269) und einer Verlängerung der Beatmungsdauer.</p>	[263] 2a [264] 2a [265] 5 [266] 1a [267] 2a [268] 1a [269] 5	B
<p>C.2.c.9 Zur Vermeidung eines Sedativa-Entzugssyndroms <i>können</i> diese Medikamente nach kontinuierlicher Therapie nach Möglichkeit ausgeschlichen werden.</p>	5	0

Tabelle 32: Sedierung bei Kindern

Delirtherapie bei Kindern	LoE	GoR
C.2.d.1 Die Therapie des Delirs bei Kindern sollte symptomorientiert, pharmakologisch, nicht-pharmakologisch, mit psychosozialen Interventionen erfolgen und eine Differentialdiagnostik zur kausalen Ursachen beinhalten (75, 270, 271).	[75] 4 [270] 4 [271] 3b	B

Tabelle 33: Delirtherapie bei Kindern

Monitoring bei älteren Patienten	LoE	GoR
D1.1 Es soll ein regelmäßiges, aktives Screening für Delir insbesondere bei älteren Patienten, erfolgen, da Alter ein starker Prädiktor für ein hypoaktives Delir bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten ist (272), (119), (120). <i>Upgrading: hohe klinische Relevanz</i>	[272] 2b [119] 2b [120] 2b	A
D1.2 Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz kann die "BESD" (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) zur Schmerzeinschätzung eingesetzt werden (273), (274). <i>Downgrading: individuelle Indikation</i>	[273] 2b [274] 2b	0
D1.3 Die Faces Pain Scale (FPS) und die Numeric Rating Skala (NRS) sind reliabel und valide und sollen bei älteren Patienten zur Erfassung der Schmerz-Intensität eingesetzt werden (275).	[275] 1b	A

Tabelle 34: Monitoring bei älteren Patienten

Therapeutische Konzepte bei älteren Patienten	LoE	GoR
D2.1 Prophylaktisch sollte bei geriatrischen Patienten mit weiteren Risikofaktoren für ein Delir niedrig dosiertes Haloperidol oder Rivastigmin eingesetzt werden (98, 276) <i>Downgrading: individuelle Indikationsstellung</i>	[98] 1b [276] 1b	B
D2.2 Prophylaktisch sollte bei geriatrischen Patienten zur Prävention eines Delirs nachts Melatonin eingesetzt werden (81). <i>Downgrading: Verfügbarkeit</i>	[81] 1b	B
D2.3 Benzodiazepine sollen bei älteren Patienten nur nach strenger Indikationsprüfung zur Sedierung verwendet und auch nur titriert nach Ziel-RASS verwendet werden (277).	[277] 1b	A
D2.4 Anticholinerge Medikamente sollen auf Grund ihres hohen Delir-Risikos bei älteren Patienten gemieden werden (278).	[278] 1a	A

Tabelle 35: Therapeutische Konzepte bei älteren Patienten

Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie	LoE	GoR
E.1 Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auf der Intensivstation sollen Leitlinien konform erfolgen und einer Qualitätssicherung unterliegen (82).	[82] 1a	A
E.2 Unter der Voraussetzung, dass das Intensivpflegepersonal (Fachpflegestandard) spezielle und qualifizierte Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten vorweist, kann die Steuerung der Analgesie und Sedierung (mittels einer Spritzenpumpe) nach vorgegebenen Protokollen und ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal erfolgen (141, 279, 280). <i>Downgrading: individuelle klinische Gegebenheiten</i>	[141] 1b [279] 1b [280] 3b	0
E.3 Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, soll die Implementierung klinikinterner Standards zur Analgesie, Sedierung und Delirtherapie (einschließlich der Anwendung von Sedierungsprotokollen) erfolgen (21, 281).	[21] 1b [281] 2b	A
E.4 Zur konsequenten Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards soll eine Schulung des Personals in deren Anwendung erfolgen (83, 282, 283).	[83] 2b [282] 1b [283] 1a	A

Tabelle 36: Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie