



|                          |                |                |           |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|
| <b>AWMF-Register Nr.</b> | <b>001/012</b> | <b>Klasse:</b> | <b>S3</b> |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|

## S3-Leitlinie

# Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)

AWMF-Registernummer: 001/012

### 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 Fachkrankenpflege (DGF)

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und 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)

**Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften:**

**federführende Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Prof. Dr. Hartmut Bürkle, Dr. Verena Eggers, Johannes Horter, Prof. Dr. Paul Kessler, Prof. Dr. Stefan Kleinschmidt, Dr. Andreas Meiser, Dr. Anika Müller, Prof. Dr. Christian Putensen, Prof. Dr. Jens Scholz, Prof. Dr. Claudia Spies, Dr. Uwe Trieschmann, Prof. Dr. Peter Tonner, Prof. Dr. Michael Tryba, Prof. Dr. Frank Wappler, Dr. Björn Weiß

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Prof. Dr. Christian Waydhas

**weitere beteiligte Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Prof. Dr. Wolfgang Hartl, Prof. Dr. Stephan Freys

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF)

Herr Gerhard Schwarzmann, Herr Reinhard Schmitt

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Prof. Dr. Hans-Jürgen Heppner, Dr. Rahel Eckardt

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Prof. Dr. Peter Dall

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Dr. Matthias Kochanek, Prof. Dr. Peter Schellongowski

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Prof. Dr. Rainhild Schäfers, Frau Kristin Maria Käuper

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Dr. Stephan Braune, Prof. Dr. Uwe Janssens

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Dr. Christine Jungk

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Prof. Dr. Ralf Baron, Dr. Andreas Binder, Prof. Dr. Rolf Biniek, Prof. Dr. Robert Stingle

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

PD Dr. Stefan Schröder

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Prof. Dr. Maritta Orth, Prof. Dr. Ingo Fietze

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Dr. Ingolf Eichler, Dr. Bernhard Gohrbandt

Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)

Prof. Dr. Michael Schäfer

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Herr Andreas Fründ

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Dr. Süha Demirakca, Dr. Lars Garten, Frau Irene Harth, Dr. Ralf Huth, Dr. Matthias Kumpf, Prof. Dr. Bernd Roth, Frau Monika Schindler, Dr. Guido Weißhaar

## **Präambel:**

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)*, 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 das Schlafmanagement, notwendig.

Die neu bearbeitete S3-Leitlinie soll 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** dienen. Für dieses Thema ist sie mit annähernd 800 Literaturstellen weltweit die umfassendste Leitlinie und ist im nationalen Konsens aus nunmehr 17 Fachgesellschaften unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) entstanden. Damit gibt sie eine Handlungsgrundlage zur praxisorientierten Umsetzung für intensivmedizinisch tätige Kolleginnen und Kollegen in Deutschland.

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.

## Inhaltsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Präambel .....  | 3   |
| Inhaltsverzeichnis .....  | 5   |
| A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen.....                          | 6   |
| 1) Risikofaktoren für ein Delir in der Intensivmedizin .....                              | 6   |
| 2) Prävention und Risikoreduktion .....   | 8   |
| 3) Spätfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung.....                                  | 10  |
| 4) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf .....             | 13  |
| 5) Therapeutische Konzepte.....   | 31  |
| a) Nicht-pharmakologisch .....  | 31  |
| b) Pharmakologisch .....  | 32  |
| 6) Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin .....                              | 69  |
| 7) Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin.....                                    | 85  |
| 8) Intra- und Interhospitaltransporte .....   | 91  |
| B. Spezielle Patientengruppen .....   | 92  |
| 1) Schwangerschaft und Stillzeit.....   | 92  |
| 2) Moribunde und Sterbende Patienten .....  | 101 |
| 3) Brandverletzte Patienten .....   | 103 |
| a. Das brandverletzte Kind .....  | 104 |
| 4) Polytraumatisierte Patienten .....   | 107 |
| 5) Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck.....                                      | 110 |
| 6) Kardiochirurgische Patienten .....   | 127 |
| 7) Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren.....                     | 129 |
| 8) Patienten mit spezieller Lagerungstherapie.....  | 131 |
| C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern.....                              | 132 |
| 1) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf bei Kindern ..... | 132 |
| 2) Therapeutische Konzepte bei Kindern .....  | 144 |
| D. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patienten .....                   | 160 |
| 1) Monitoring und Comprehensive Geriatric Assessment .....                                | 160 |
| 2) Therapeutische Konzepte.....   | 162 |
| E. Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie.....                    | 164 |
| Literaturverzeichnis .....  | 173 |

## A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen

### Relevanz

Für viele Patienten stellt eine intensivmedizinische Behandlung einen schweren Einschnitt in ihre Lebensqualität dar, der auch Monate und Jahre nach der Intensivbehandlung noch gravierende Einschränkungen zur Folge haben kann. Während der Intensivbehandlung leiden Patienten vordergründig unter Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Durst, Angst, Unruhe, Schmerzen und Verwirrtheitszustände<sup>1</sup>. Drei Monate nach Intensivbehandlung berichten die Hälfte aller intensivmedizinisch-behandelten Patienten über Verwirrtheitszustände und Desorientierung. Weitere negative Erinnerungen bezogen sich auf Schmerzen, Stress, Schlafstörungen, Lärm, Angst und Hilflosigkeit<sup>2</sup>.

Durch Implementierung unserer gemeinsam erstellten Leitlinie hoffen wir, dass viele dieser Stressoren, die von den Patienten als negativ empfunden werden, eliminiert werden können.

### 1) Risikofaktoren für ein Delir in der Intensivmedizin

| Empfehlung  | LoE  | GoR      |
|---|--|----------|
| <p>1.1<br/>Während der intensivstationären Behandlung soll auf folgende Risikofaktoren geachtet werden<sup>3</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basisfaktoren (Komorbiditäten, vorbestehendes kognitives Defizit, chronische Schmerzen, Schwere der Erkrankung, vorbestehende Immobilität)<sup>4-6</sup></li> <li>• Behandlungsassoziierte Faktoren (operativer Eingriff, anticholinerge Medikation, Einsatz von Benzodiazepinen<sup>7-9</sup>, Tiefe und Dauer einer Sedierung, maschinelle Beatmung, Intubation)</li> <li>• psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren</li> </ul> | <p>[3] 1a</p> <p>[4-6]<br/>2b,<br/>1b,1b</p> <p>[7-9]<br/>1b, 2b,<br/>1b</p> | <p>A</p> |

Intensivstationär behandelte Patienten sind häufig von einem Delir betroffen: abhängig von der Studienkohorte sind in der Literatur seit der letzten Revision der Leitlinie Delirinzidenzen zwischen 30% und über 80% der Patienten dokumentiert<sup>9-14</sup>. Das Delir ist keine eigenständige Krankheitsentität, sondern ihm liegen medizinischen Faktoren zugrunde und es ist Ausdruck einer Organfunktionsstörung des Gehirns<sup>15</sup>.

Ein Delir hat erhebliche Folgen für den Heilverlauf und das Behandlungsergebnis. Patienten mit

einem Delir haben eine verlängerte Beatmungsdauer, eine verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation<sup>13,16-23</sup> sowie eine verschlechterte kognitive Leistung noch ein Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation<sup>24</sup>. In einem anerkannten Risikomodell zum Delir werden prädisponierende von präzipitierenden Faktoren unterschieden<sup>25,26</sup>. Prädisponierende Faktoren sind solche, die der Patient aufgrund einer individuellen Anamnese und Konstitution mitbringt, präzipitierende, solche, denen der Patient während der Krankenhausbehandlung ausgesetzt ist. Letztere sind häufig modifizierbar, so dass die Möglichkeit einer Risikoreduktion besteht.

Neben den prädisponierenden Risikofaktoren spielen insbesondere die präzipitierenden, behandlungsassoziierte Faktoren eine bedeutende Rolle. Zu diesen Risikofaktoren zählen:

- Basisfaktoren (Komorbiditäten, vorbestehendes kognitives Defizit<sup>4-6</sup>, chronische Schmerzen, Schwere der Erkrankung, vorbestehende Immobilität)
- Behandlungsassoziierte Faktoren (operativer Eingriff, anticholinerge Medikation, Einsatz von Benzodiazepinen<sup>7-9</sup>, Tiefe und Dauer einer Sedierung, maschinelle Beatmung, Intubation)
- psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren

Die weitgehend verbreitete Meinung, dass ein höheres Lebensalter einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Delir darstellt, konnte durch aktuellere Literatur nicht gezeigt werden<sup>5,6,13,20</sup>. Risikofaktoren für ein Delir sind vorbestehende kognitive Störungen, Alkoholkrankheit und Medikamentenabusus, sowie die Schwere der Erkrankungen<sup>8</sup>.

Auch wenn eine Reihe von Risikokalkulationsinstrumenten publiziert wurden (zum Beispiel PRE-DELIRIC<sup>27</sup>), ist der standardmäßige Gebrauch eines Tools für alle Patientengruppen zum aktuellen Zeitpunkt nicht zu empfehlen, da die Instrumente an speziellen Patientenkollektiven validiert wurden und eine situationspezifische/kontextsensitive diagnostische Validität aufweisen<sup>28</sup>. Die Einschätzung des Delirrisikos erfolgt klinisch individuell auf Grund der Anamnese und der vorhandenen Risikofaktoren des Patienten.

## 2) Prävention und Risikoreduktion

| Empfehlung   | LoE   | GoR                 |
|--|---|---------------------|
| <p>2.1<br/>Eine routinemäßige pharmakologische Delirprävention sollte <b>nicht</b> bei allen erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden<sup>16,25,29-36</sup>.</p>   | [16] 1b<br>[25] 2b<br>[29-36]<br>2b, 2b,<br>1b, 1b,<br>1b, 1b,<br>2b, 1b,<br>1b | B                   |
| <p>2.2<br/>Zur Delirprophylaxe können Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir eine low-dose Haloperidol-Prophylaxe erhalten<sup>37</sup>.</p>   | [37] 2b   | 0                   |
| <p>2.3<br/>Eine Übersedierung soll vermieden werden<sup>38</sup>.</p>  | [38] 1b   | A                   |
| <p>2.4<br/>Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs soll bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden<sup>39,40</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagsüber sollen stimulierende Maßnahmen durchgeführt werden: frühe Mobilisation<sup>34</sup> und Reorientierung<sup>41</sup> (mit Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht)</li> <li>• Nachts sollen schlaffördernde Maßnahmen<sup>42</sup> durchgeführt werden: Lichtreduktion und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen. (<i>up-grading: klinische Relevanz, einfache Durchführbarkeit</i>)</li> </ul> | [39] 1a<br>[40] 1b<br><br>[34] 1b<br>[41] 1b<br><br>[42] 2b                     | A<br><br>A<br><br>A |

Die Beachtung verschiedener Risikofaktoren hat zur Entwicklung von Präventionsstrategien in der Intensivmedizin geführt. Dabei kristallisieren sich zunehmend nicht-pharmakologische Ansätze als maßgeblich heraus. Eine der bedeutendsten Präventionsstrategien stellt dabei die Vermeidung einer Sedierung dar. Studien der letzten Jahre zeigen, dass eine nicht-medizinisch indizierte Sedierung von intensivpflichtigen Patienten mit einer signifikant höheren Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer, einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer und Krankenhausverweildauer verknüpft ist<sup>43-46</sup>. Zusätzlich ist es mit einer höheren Inzidenz und Dauer



einer Delirs und einer höheren Rate Ventilator-assoziiertes Pneumonien assoziiert<sup>47,48,49,45,50</sup>. Der Einsatz von Sedativa mit dem Verlust der Kontaktfähigkeit (Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)  $\leq -2$ ; Patient ist nicht mehr in der Lage auf Ansprache mindestens zehn Sekunden Augenkontakt mit dem Untersucher herzustellen) ist im Standardfall und sofern keine Indikation zur tiefen Sedierung vorliegt, als zu tiefes Sedierungsniveau (Übersedierung) anzusehen und zu vermeiden. Sollte der Einsatz von Substanzen mit sedierendem Haupt- oder Nebenwirkungsprofil notwendig sein, was intensivmedizinisch oft die Regel ist (Analgesie, Anxiolyse, Therapie von Halluzinationen/psychotischen Symptomen), so sollte umso mehr auf eine Vermeidung von Übersedierung geachtet werden.

Um dies zu erreichen, stehen zusätzlich nicht-pharmakologische Therapieansätze, sowie eine Anpassung der Behandlungsumgebung zur Stressreduktion zur Verfügung:

Zu den Präventionsmaßnahmen des Delirs stehen neben der Vermeidung einer Übersedierung tagsüber stimulierende und nachts schlaffördernde Maßnahmen im Vordergrund. Zu den stimulierenden Maßnahmen gehören besonders eine frühe Mobilisation und Reorientierung<sup>34,41</sup>. Neben der frühen Mobilisation ist auch eine frühestmögliche enterale Ernährung essentiell, sowie eine frühzeitige Entfernung von Drainagen<sup>51</sup>. Zur Reorientierung gehören der frühestmögliche bzw. ständige Einsatz von patienteneigenen Sehhilfen und Hörgeräten, intensive Kommunikation, Einsatz von verschiedenen Medien (zum Beispiel Uhr, Kalender in Sichtweite, PC, Zeitung, Fotos etc.) und der Einsatz von Tageslicht<sup>52</sup>. Ebenfalls gilt eine soziale Deprivation in jedem Fall zu vermeiden. Die schlaffördernden Maßnahmen in der Nacht bestehen nicht nur aus allgemeiner Reduktion von Lärm und Licht in den Behandlungszimmern<sup>53-55</sup>, sondern können zum Beispiel auch bei nicht-deliranten Patienten aus dem Angebot von Schlafbrillen und Ohrstöpseln<sup>56,57</sup> bestehen. Bei diesen Hilfsmitteln ist zu beachten, dass sie nur auf Wunsch der Patienten angewendet werden sollen. Inouye et al. konnten zeigen, dass ein entsprechendes Interventionsprogramm bei älteren Patienten mit einer Reduktion der Delirinzidenz assoziiert ist<sup>58</sup>. Auch für intensivpflichtige Patienten scheint dieses Vorgehen günstig<sup>59</sup>. Pharmakologisch kann bei älteren Patienten die nächtliche Gabe von Melatonin präventiv wirken<sup>60</sup>, und helfen, den Tag-Nacht-Rhythmus zu erhalten bzw. wieder herzustellen. Ein gezielter Einsatz einer low-dose Haloperidol-Prophylaxe ist lediglich Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir vorbehalten. Eine generelle pharmakologische Delirprävention ist aus aktueller Sicht nicht sinnvoll.

### 3) Spätfolgen

| Empfehlung  | LoE  | GoR |
|---|--|-----|
| <p>3.1</p> <p>Es soll auf folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD)<sup>61</sup> geachtet werden: Delir, Einsatz von Benzodiazepinen, Länge der Sedierung, Angst, hygienische Isolationsmaßnahmen, kontinuierliche Abhängigkeit von einem Organersatzverfahren.</p>  | [61] 1a  | A   |
| <p>3.2</p> <p>Erwachsenen intensivmedizinisch-behandelten Patienten mit Risikofaktoren für eine Belastungsstörung sollten eine Nachuntersuchung und eine psychologische/psychiatrische Nachbehandlung empfohlen werden.</p> <p><i>Up-grading: klinische Relevanz</i></p>  | 5  | B   |
| <p>3.3</p> <p>Während der intensivstationären Behandlung sollte auf folgende Risikofaktoren<sup>62</sup> für die Entstehung kognitiver Langzeitschäden berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anamnestische Basisfaktoren (vorbestehendes kognitives Defizit<sup>4-6</sup>, bekannte genetische Disposition (z.B. Apolipoprotein E4)<sup>13</sup>, bekannte Depression)</li> <li>• Behandlungsassoziierte Faktoren: Delirfrequenz und Delirdauer<sup>17,19,24</sup>, Hypoxie (paO<sub>2</sub> &lt; 60mmHg, transfusionsbedürftige Anämie* und Hypotension (RR-Abfall &gt; 30% des individuellen Normwertes), schwere Sepsis/septischer Schock, extreme Blutzuckerschwankungen (BZ-Fluktuationen mit Extremen &lt; 60mg/dl und &gt; 180mg/dl)</li> <li>• psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren (gestörter Schlaf/Lärm (&gt; 80db))</li> </ul> | <p>[62] 2b</p> <p>[4-6] 1b, 1b, 1b</p> <p>[13] 2b</p> <p>[17,19,24] 2b, 2b, 2a</p> | B   |

Neben dem Erhalt und/oder der Wiederherstellung der Organfunktionen, Stabilisierung und klinischen Konsolidierung des Patienten, ist das funktionelle Behandlungsergebnis von erheblicher Bedeutung. Dies beinhaltet psychische Folgeerkrankungen, wie posttraumatische Belastungsstörungen und kognitive Einschränkungen. Das Spektrum der psychischen Folgen einer intensivstationären Behandlung geht weit über diese zwei Erkrankungen hinaus.

Aufgrund der Schwere der Erkrankungen und klinischen Relevanz wurde sich im Rahmen der

Leitlinienarbeit auf diese zwei Entitäten beschränkt: Posttraumatische Belastungsstörungen (Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)) und kognitive Einschränkungen.

In einer aktuell publizierten Metaanalyse fassen Sricharoenchai, Parker et al.<sup>63</sup> zusammen, dass die Inzidenz einer PTSD bei Intensivpatienten nach einem Jahr zwischen 25% und 33% liegt und somit eine häufige Folgeerkrankung darstellt.

Zu den potentiell modifizierbaren Risikofaktoren für eine posttraumatische Belastungsstörung zählen junges Alter, der Einsatz von Benzodiazepinen, die Länge einer Sedierung, Delirdauer, Angst, Isolationsmaßnahmen, sowie die kontinuierliche Abhängigkeit eines Organersatzverfahrens<sup>64</sup>. Interessant scheint in diesem Zusammenhang eine Untersuchung von Nelson BJ et al.<sup>65</sup>, die die Lebensqualität von ehemals intensivstationär behandlungspflichtigen Patienten untersuchten und höhere PTSD Inzidenz mit zunehmender Sedierungsdauer feststellten. Treggiari et al. konnten zeigen, dass tiefe Sedierung nicht vor Angststörungen schützt<sup>66</sup>. Ely EW et al.<sup>67</sup> demonstrierten, dass flach sedierte Patienten keinem größeren Stress ausgesetzt waren, als die tiefer sedierte Kontrollgruppe. Unter dem Gesichtspunkt der Prävention scheint hier die Vermeidung der Übersedierung (siehe A.1) von erheblicher Bedeutung.

Ein Ausschalten von Risikofaktoren (Isolation, Organersatzverfahren) ist allerdings nicht immer möglich. Daher ist die Beachtung der Faktoren und -wenn möglich- das Angebot einer Nachuntersuchung, sowie einer psychologischen und/oder psychiatrischen Nachbetreuung bei längerfristig auf der Intensivstation behandelten Patienten oder solchen, die eine besonders ungünstige Risikokonstellation haben, wünschenswert.

Kognitive Folgen einer intensivstationären Behandlung wurden in einer großen U.S.-Amerikanischen Studie von Pandharipande et al.<sup>24</sup> untersucht: An 821 Patienten konnte gezeigt werden, dass 3 Monaten nach Entlassung von der Intensivstation 40% der Patienten in einer standardisierten kognitiven Testbatterie Ergebnisse aufwiesen, die 1.5 SD unterhalb der Normpopulation lagen und 26% sogar Ergebnisse, die 2 SD unter der Normpopulation lagen. Nach 12 Monaten lagen diese Zahlen bei 34% und 24%. Unabhängig vom Alter, fiel eine Persistenz der kognitiven Einschränkung auf. Weiter war ein Delir längerer Dauer hochsignifikant mit einem schlechteren kognitiven Langzeitergebnis assoziiert.

Neben prädisponierenden Faktoren wie einem vorbestehenden kognitiven Defizit, einer genetischen Prädisposition (z.B. Apolipoprotein E4)<sup>13</sup> oder einer bekannten Depression, gelten zusätzlich komplizierende Umstände, die im Rahmen der Behandlung auftreten können, wie

Delirfrequenz<sup>19</sup>, Delirdauer<sup>19</sup>, Hypoxie<sup>68</sup>, transfusionsbedürftige Anämien<sup>69,70</sup>, Hypotension<sup>71</sup>, schwere Sepsis/septischer Schock<sup>72,73</sup>, extreme Blutzuckerschwankungen<sup>74</sup>, sowie soziale und psychologische Faktoren<sup>75</sup> als risikoerhöhend.

#### 4) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf

##### Allgemeines

| Empfehlung  | LoE  | GoR |
|---|--|-----|
| <p>4.1</p> <p>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<sup>67,76,77</sup>.</p> | <p>[67] 1b</p> <p>[76] 2b</p> <p>[77] 2b</p> | A   |
| <p>4.2</p> <p>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<sup>78</sup>.</p> <p><i>Up-grading: Relevanz</i></p>   | [78] 4                                       | A   |
| <p>4.3</p> <p>Validierte Scoringsysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Sedierung, der Angst und des Delirs eingesetzt werden<sup>79</sup>.</p>   | [79] 1b                                      | A   |

Patientenorientierte Therapiekonzepte in der Intensivmedizin setzen die Formulierung individueller patientenspezifischer Behandlungsziele und eine adäquates Monitoring voraus. Während ein konsequentes hämodynamisches Monitoring selbstverständlicher Standard auf allen Intensivstationen ist, besteht in Bezug auf die Überwachung von Analgesie, Sedierung, Delir, Schlaf und Angst noch deutlicher Handlungsbedarf. Etwa 75% der intensivpflichtigen Patienten berichteten 1995 über starke bis stärkste Schmerzen während ihrer Behandlung; dagegen halten über 80% der Behandelnden die Schmerztherapie für adäquat<sup>80</sup>.

Das Monitoring mit validierten Messinstrumenten hat direkte positive Effekte auf das Behandlungsergebnis der Patienten: die systematische Evaluation von Schmerz, Sedierungsgrad und Delir ist assoziiert mit einer besseren Therapie von Schmerz, einer Senkung der Inzidenz nosokomialer Infektionen, einer Verkürzung der Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer und der Reduktion der Letalität<sup>79,81</sup>.

Die multidisziplinäre Einführung eines Analgesie- und Sedierungsmanagements sowie einer Delirbehandlung kombiniert mit Weaningprotokollen senken signifikant die Beatmungsdauer, Behandlungsdauer und die Mortalität und sparen gleichzeitig Ressourcen ein<sup>40,48,81-83</sup>.

Wie eine Umfrage von Martin et al. aus den Jahren 2002 und 2006<sup>84</sup> zeigt, besteht in Deutschland weiterhin Handlungsbedarf hinsichtlich einer adäquaten Überwachung der Analgesie, der Sedierung und des Delirs. So wurden vor Veröffentlichung der S2e-LL auf nur 21% der Intensivstationen Sedierungsskalen verwendet, nach Veröffentlichung bereits in 46% der befragten Stationen. Die aktuelle Sedierungstiefe ist häufig tiefer als gewünscht<sup>85</sup>. Die Verwendung von Sedierungsprotokollen stieg von 8% (2004) auf 52% (2006)<sup>84</sup>.

In einer 2014 publizierten Umfrage der *European Society of Intensive Care Medicine* gaben 56% der befragten Intensivstationen an, routinemäßig auf ein Delir hin zu untersuchen. Bei 44% aller Befragten wurde dazu ein Delirscreeninginstrument genutzt<sup>86</sup>. Im zweiten, patientenspezifischen Teil der Umfrage wurden allerdings nur 28% der Patienten zum Befragungstag tatsächlich mit einem validierten Delirmessinstrument untersucht. Ein Implementierungsbedarf zeichnet sich letztendlich in allen Umfragen ab.

Eine sorgfältige Überwachung des Analgesie- und Sedierungsniveaus sowie eines Delirs mit reliablen, validen Messinstrumenten ist unerlässlich, um sowohl eine Über- als auch Unterdosierungen von Medikamenten zu vermeiden. Eine klinische Beobachtung kann ein systematisches Screening ergänzen, aber keinesfalls ersetzen. Studien zeigen, dass ein Delir mit klinischer Beobachtung nicht mit ausreichender Validität diagnostiziert werden kann<sup>86-89</sup>.

Es besteht weiterhin Bedarf hinsichtlich der Verbesserung reliabler und valider Monitoringverfahren<sup>90,91,92,93</sup> in Bezug auf:

- Sensitivität in Bezug auf die Medikamentenwirkung, so dass medikamenteninduzierte Veränderungen von Bewusstseinslage oder Schmerzqualität erkannt werden können
- Einsetzbarkeit sowohl bei wachen als auch bei sedierten und invasiv beatmeten oder funktionell eingeschränkten Patienten
- Ausführungsmöglichkeit nicht nur durch den Patienten selbst sondern alternativ auch durch ärztliches und/oder Pflegepersonal und/oder Angehörige
- Einfache und schnelle Durchführbarkeit in der täglichen Routine, schnelle Erlernbarkeit
- Basierend auf klinisch relevanten Kriterien
- Keine aufwendigen Zusatzapparate erforderlich

- Klar definierte Kriterien und standardisierte Methoden der Anwendung<sup>94,95,96</sup>.

Die Suche nach verbesserten Überwachungsmöglichkeiten hat mittlerweile zur Entwicklung einiger Scoringssysteme mit unterschiedlichen Vor- aber auch Nachteilen geführt. In diesem Zusammenhang verweisen Kong und Payen<sup>97</sup> auf den grundsätzlichen Nutzen von validierten Scoringssystemen, wobei sie es als nicht so entscheidend betrachten, welches System genutzt wird, sondern dass ein System konsequent genutzt wird und sich daraus ergebende Handlungsabläufe klar definiert sind. Ein weiteres wesentliches Kriterium für eine erfolgreiche Anwendung von Einschätzungsverfahren ist laut Blenkarn A et al.<sup>90</sup> die Entwicklung von Verständnis für die Notwendigkeit und das Erlernen des Umgangs mit dem jeweils ausgewählten Monitoring- bzw. Scoringverfahren.

Die praktische Umsetzung des Monitorings von Analgesie, Sedierung und Delir wird durch die Besonderheit der oft eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen limitiert. Ärzte und Pflegepersonal tragen deshalb eine hohe Verantwortung in Bezug auf die regelmäßige Evaluierung von Behandlungszielen und -effekten. Das Monitoring sollte regelmäßig (z.B. 8-stündlich) erfolgen und dokumentiert werden. Dabei ist immer ein Sedierungs- und Analgesieziel für Patienten individuell festzulegen, das Erreichen über ein regelmäßiges Monitoring zu überprüfen und zu dokumentieren und ggf. an neue Bedingungen zu adaptieren. Das Analgesieziel ergibt sich aus der individuellen Einschätzung durch den Patienten. Die Numerische Rating Skala (NRS-V) ist dabei der Visuellen Analog- (VAS) oder der Verbal Rating Skala (VRS) vorzuziehen<sup>98</sup>. Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen einzuschätzen, stehen validierte Fremdeinschätzungsscores zur Verfügung. Die Behavioural Pain Scale existiert in einer Version für beatmete (BPS)<sup>99</sup> und nicht-beatmete Patienten (BPS-NI)<sup>100</sup>. Das Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)<sup>101</sup> ist sowohl für beatmete wie nicht-beatmete Patienten geeignet. Die BESD-Skala bietet die Möglichkeit der Fremdeinschätzung von Schmerzen bei dementen Patienten<sup>102</sup>. Zusätzlich werden bei Patienten, die nicht ausreichend kommunizieren können, werden zur Beurteilung des Analgesiegrades durch Ärzte und Pflegepersonal subjektive Kriterien wie Bewegungen, Mimik und physiologische Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Tränenfluss und Schweißsekretion, sowie die Veränderung dieser Faktoren unter analgetischer Therapie, herangezogen<sup>99,103</sup>.

Das Delirmonitoring soll ebenfalls mit einer validierten Skala durchgeführt werden; dabei sind der CAM-ICU und die ICDSC am weitesten verbreitet<sup>86</sup>. Die Dauer deliranter Symptome ist ein

relevanter Heilverlaufparameterwert<sup>5</sup>, daher sollte zeitnah und symptomorientiert behandelt werden<sup>104</sup>.

Eine generelle Empfehlung zur Anwendung apparativer Messmethoden - insbesondere des EEG-Monitorings - kann bei noch bestehendem Forschungsbedarf nicht gegeben werden. EEG-gestützte Monitoringverfahren stellen jedoch eine wichtige Option bei tiefer Sedierung dar. Sie sollten fakultativ ab einem RASS <-3 angestrebt werden, um eine Übersedierung zu vermeiden. Die Dauer der *burst suppression* im prozessierten EEG war relevant für ein Delir nach tiefer Sedierung<sup>10</sup>. Ferner konnte mittels *delta-power* frontoparietal nach Herzchirurgischen Eingriffen zwischen Delir und Nicht-Delir unterschieden werden<sup>105</sup>.



## Monitoring von Analgesie

| Empfehlung   | LoE     | GoR |
|--|---------|-----|
| 4.4<br>Zum Monitoring der individuellen Schmerzsituation sollen ein validierter Selbsteinschätzungsscore und ein validierter Fremdeinschätzungsscore eingesetzt werden <sup>79</sup> . | [79] 1a | A   |

Das Monitoring von Schmerzen intensivmedizinisch-behandelter Patienten, die häufig kommunikativ eingeschränkt sind, stellt eine besondere Herausforderung dar. Kommunikationsbarrieren können sich zum einem aus medizinischen Maßnahmen, wie einer Beatmung mittels Tubus oder Gesichtsmaske ergeben, zum anderen aus Krankheitsfaktoren, wie einer Bewusstseinsstörung, einer muskulären Schwäche oder einem Delir. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Schmerzen regelhaft unterschätzt werden und Patienten nicht adäquat schmerztherapiert sind<sup>77,79-81,106,107</sup>.

Deshalb müssen bei Patienten, die keine Selbstauskunft zum aktuellen Schmerzniveau geben können, standardisierte Fremdeinschätzungsinstrumente genutzt werden. Für Patienten, die ihr Schmerzniveau selbst beurteilen können, bleibt deshalb die individuelle Selbstauskunft anhand einer validierten Schmerzskala Goldstandard. Hierzu steht eine Reihe von Skalen zur Verfügung.

Eine adäquate Schmerztherapie erfordert ein regelmäßiges, routinemäßiges Monitoring der individuellen Schmerzsituation des Patienten, sowie die Erstellung eines Analgesieziels unter Berücksichtigung der Schmerzursache und die Erfolgskontrolle der Therapie. Das Ziel und der Grad der Analgesie sollten mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) erfasst werden, sowie nach jeder Therapieänderung. Der Einsatz von validierten Scoringsystemen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie wird empfohlen<sup>79</sup>.

Das Monitoring der Analgesie schließt die standardisierte Dokumentation von Nebenwirkungen der Schmerztherapie, wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation mit ein<sup>108</sup>.

Angst vor Schmerzen gehört mit zu den am häufigsten geäußerten Befürchtungen von Patienten und Angehörigen, wenn eine intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit besteht. Eine von Osterbrink ME et al.<sup>108</sup> durchgeführte Metaanalyse zur Analgesie und Sedierung auf Intensivstationen zeigte, dass sich von insgesamt 49 Arbeiten nur 2 Publikationen mit Analgetika beschäftigten.

## **Selbsteinschätzungsskalen durch den Patienten**

### **Numerische Ratingskala, visualisiert (NRS-V) / Visuelle Analogskala (VAS) / Visuelle Ratingskala (VRS)**

Das valideste und reliabelste Kriterium zur Schmerzbeurteilung ist die Selbsteinschätzung des Patienten. Unabhängig vom Beatmungsstatus soll die Selbsteinschätzung bei allen kontaktierbaren, erweckbaren Patienten ohne Delir erfolgen. Im Wesentlichen stehen hierfür unterstützend folgende Erfassungsskalen zur Schmerzermittlung zur Verfügung:

- **Numerische Ratingskala, visually enlarged and laminated (NRS-V)**
- Verbale Ratingskala (VRS)
- Visuelle Analogskala (VAS)

Mit Hilfe dieser eindimensionalen Skalen soll die Schmerzintensität regelmäßig bedarfsgerecht (mindestens alle 8 Stunden) sowohl in Ruhe als auch bei Aktivitäten, wie tiefem Einatmen oder Husten gemessen werden. Die NRS-V weist den höchsten negativ-prädiktiven Wert auf und ist damit zu bevorzugen<sup>98</sup>. Die VAS zeigt im Vergleich eine höhere Fehlerquote, besonders bei älteren Menschen<sup>109,110</sup>. Die VRS ist ebenfalls einfach anzuwenden und wird von den Patienten gut akzeptiert<sup>110,111</sup>.

Serlin et al. stuften auf einer NRS die Werte von 1 bis 4 als leichte, von 5 bis 6 als mittelstarke und von 7 bis 10 als starke Schmerzen ein<sup>112</sup>. Deutliche schmerzbedingte Funktionseinschränkungen wurden bei Werten über 4 und über 6 festgestellt<sup>112,113</sup>. Als Interventionsgrenze kann auf einer NRS ein Wert von  $\geq 4$  festgelegt werden<sup>78</sup>. Die Interventionsgrenzen richten sich nach dem Wunsch des Patienten und dessen individueller Schmerzakzeptanz/ –toleranz<sup>114</sup>. So ist die Grenze, bei der der Patient Analgetikabedarf wünscht individuell unterschiedlich und sollte bei der analgetischen Therapie Berücksichtigung finden<sup>114</sup>.

### **Fremdeinschätzungsskalen:**

#### **Behavioral Pain Scale (BPS)/Behavioral Pain Scale - not intubated (BPS-NI)**

Der Einschätzung von Ärzten und Pflegepersonal kommt in Bezug auf die analgetische Therapie eine entscheidende Bedeutung zu. Insbesondere den Pflegenden obliegt durch ihre Nähe zum

Patienten das Schmerzmonitoring. Dieses umfasst die regelmäßige und systematische Beobachtung des Patienten auf Schmerzindikatoren, die Bewertung mittels adäquater Schmerzmessinstrumente und die Dokumentation der Ergebnisse. Hilfestellung hierbei bietet beispielsweise die von Payen et al.<sup>99</sup> publizierte Behavioral Pain Scale (BPS), die es ermöglichen soll, auch bei tiefer sedierten Patienten eine Quantifizierung der Schmerzintensität vorzunehmen. Diese wird bewertet an Hand der Kriterien Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und Adaptation an das Beatmungsgerät. Die Behavioral Pain Scale - not intubated (BPS-NI) findet ihre Anwendung bei nicht wachen oder unkooperativen Patienten, die nicht invasiv beatmet werden. Hier werden anstelle der Adaptation an das Beatmungsgerät schmerzassoziierte Laute bewertet. Voraussetzung für die Anwendung beider Skalen ist, dass die motorischen Funktionen der Patienten erhalten sind und ihr Verhalten beurteilbar bleibt. Sollte dies nicht der Fall sein, gewinnen schmerzassoziierte Kriterien subjektiver Art (wie zum Beispiel die Parameter Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, aber auch Tränenfluss und Schweißsekretion) an Bedeutung<sup>115-118</sup>. Sowohl BPS als auch BPS-NI sind gut validierte und sichere Kriterien für Schmerz<sup>115,119-121</sup>, insofern das Personal geschult ist und die Durchführung regelmäßig erfolgt.

#### **Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)**

Das Critical-Care Pain Observation Tool ist gleichwertig mit dem BPS/BPS-NI zu betrachten. Die Anwendung ist gleich sicher und valide<sup>79</sup>. Allerdings zeigt sich bei schmerzhaftem Stimulus eine Überlegenheit des CPOT gegenüber dem BPS<sup>101</sup>. Das CPOT enthält ebenfalls einen Teil für invasiv-beatmete und nicht-invasiv beatmete Patienten, die einer Fremdeinschätzung ihrer Schmerzen bedürfen. Die Auswahl welches Testverfahren zur Fremdeinschätzung eingesetzt wird, obliegt der jeweiligen Intensivstation.

#### **Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)**

Bei Patienten mit bereits vorbestehenden kognitiven Einschränkungen konnte die BESD zur Verbesserung der erforderlichen Analgesie auf chirurgischen Stationen beitragen<sup>102</sup>.

#### **Apparative Messverfahren zur Beurteilung der Analgesie**

Apparative Messverfahren wie z.B. Messung des Hautwiderstandes oder BIS Monitoring bei schmerzhaften Manipulationen können Hilfestellung bei der Einschätzung des Schmerzniveaus

bieten<sup>122,123</sup>. Diese Messverfahren unterliegen jedoch vielen Störfaktoren (Alpha-2-Agonisten, Vasokonstriktiva)<sup>124</sup>, so dass eine Empfehlung zur Anwendung apparativer Messmethoden zur Beurteilung der Analgesie derzeit nicht gegeben werden kann, sie können allenfalls additiv zur Fremdeinschätzung herangezogen werden. Messungen des „Pupillären Dilatationsreflexes“ unterliegen ebenfalls Störgrößen<sup>125</sup>. Es gibt allerdings Studien, die erste Erfolge in der Anwendung zeigen<sup>126</sup>. Hyperalgesie bei Muskelschmerzen kann mit einem dynamischen Druckalgometer bestimmt werden<sup>127</sup>, wobei im Intensivstationären Setting noch Forschungsbedarf besteht. Forschungsrelevante Fragestellungen werden zur Zeit mit dem nozizeptiven Flexionsreflex im klinischen Bereich bearbeitet, dabei zeigt sich, dass durch wiederholten Stimulus sich die Antwort auf den Schmerzreiz in der Intensität abschwächt, wobei Reizstärke und Reizintervall abhängige Variablen sind<sup>128</sup>.

**Monitoring von Sedierung**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>                                | <b>GoR</b> |
|--|---|------------|
| 4.5<br>Das Sedierungsziel soll für den individuellen Patienten klar definiert sein und bedarf einer regelmäßigen Adaptation an die veränderliche klinische Situation <sup>129</sup> .  | [129]<br>1b                               | A          |
| 4.6<br>Bei intensiv-medizinisch behandelten Patienten soll der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsalgorithmen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien erfolgen <sup>130</sup> .  | [130]<br>1b                               | A          |
| 4.7<br>Sedierungsziel und Sedierungsgrad sollen mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden <sup>131</sup> .<br><i>Up-grading: Relevanz</i>   | [131] 5                                   | A          |
| 4.8<br>Es sollen valide und reliable Scores eingesetzt werden wie z.B. die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) <sup>132,67</sup> .  | [132,<br>67] 1b                           | A          |
| 4.9<br>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 <sup>133,134,135</sup> .<br><i>up-grading: klinische Relevanz</i> | [133]<br>2b<br>[134]<br>3b<br>[135]<br>2a | A          |
| 4.10<br>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 <sup>136</sup> .<br><i>up-grading: klinische Relevanz/Häufigkeit</i>   | [136]<br>2b                               | A          |

Ein Sedierungsmonitoring soll immer erfolgen, weil u.a. die Nebenwirkungen verschiedener Medikamente wie Analgetika, Anxiolyse, antidelirante Therapie Sedierung hervorrufen können. Eine Sedierung bedarf einer Indikation (siehe Empfehlung 5.c.2). Wenn ein Sedierung für einen Patienten erforderlich sein sollte, müssen der Grund der Sedierung und das Sedierungsziel für den individuellen Patienten klar definiert und dokumentiert sein und bedürfen einer regelmäßigen

Adaptation an die sich verändernde klinische Situation<sup>129</sup>. Zum Erreichen dieses Ziels wird der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsprotokollen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien bei kritisch kranken Patienten empfohlen<sup>137</sup>. Der Stellenwert von täglichen Spontanatmungsversuchen und Aufwachversuchen musste in den letzten Jahren durch neue Evidenz Neubewertet werden. So zeigt ein aktuelles, systematisches Review, dass eine tägliche Sedierungsunterbrechung einer protokollbasierten Sedierung nicht überlegen ist<sup>138,139</sup>.

### **Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS)**

Als Goldstandard zum Monitoring der Sedierungstiefe gilt für den deutschsprachigen Raum die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS). Der RASS ist valide und reliabel bei intensivmedizinisch behandelten Patienten, zeigt eine hohe Interrater-Reliabilität und valide Messungen von Änderungen der Sedierungstiefe im Verlauf<sup>67</sup>.

In der von der SCCM-publizierten Guideline werden der RASS die besten psychometrischen Eigenschaften unter allen untersuchten Sedierungsscores zugesprochen<sup>11</sup>.

*Weitere Scoringsysteme zur Ermittlung des Sedierungsnivaus können sein:*

### **RAMSAY-Sedation-Scale (RSS)**

Am weitesten verbreitet; im Rahmen seiner Einführung zum Vergleich zweier Medikamente nie wissenschaftlich getestet im Bezug auf Validität und Reliabilität; zeigt im Vergleich mit dem SAS eine akzeptable Interraterreliabilität; bietet Schwierigkeiten in der Diskriminierung unterschiedlicher Agitations- und Unruhezustände mit für den Patienten unterschiedlichen Gefährdungsmöglichkeiten bei RAMSAY-1<sup>140-143</sup>.

### **Sedation-Agitation-Scale (SAS)**

Erster Score, der im Bezug auf Reliabilität und Validität bei Intensivpatienten getestet wurde (Vergleich mit RAMSAY-Sedation-Scale und HARRIS-Score); für die Sedierung vergleichbar dem RSS; beschreibt aber differenzierter die Agitationsstadien<sup>142,144</sup>.

### **Motor Activity Assessment Scale (MAAS)**

Adaptiert vom SAS; valide und reliable Sedierungsskala zur Einschätzung beatmeter Patienten; Überlegenheit gegenüber der subjektiven Visuellen Analogskala zur Schmerzeinschätzung<sup>142,145</sup>.

### **Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS)**

Reliable, valide und wiederholbar in Bezug auf die Messung der Sedierungsqualität bei erwachsenen Intensivpatienten<sup>95,142</sup>.

### **Apparative Messmethoden für die Sedierung**

Ist eine tiefe Sedierung indiziert, so kann der Sedierungsgrad nicht klinisch erfasst werden. Sollte in Ausnahmefällen Sedierung erforderlich sein (z.B. bei Spasmen, erhöhtem intrakraniellen Druck oder Interventionen) und in absoluten Ausnahmefällen (z.B. bei Tetanus) Muskelrelaxantien eingesetzt werden, kann klinisch keine Sedierungstiefe erfasst werden. Daher sind apparative Verfahren wie prozessierte EEGs<sup>146-151</sup> zur Messung der Sedierungstiefe und Nervenstimulatoren zur Messung des Relaxierungsgrades notwendig<sup>152,153</sup>.

EEG-prozessierte Verfahren stehen kommerziell zur Verfügung. Die Verfahren beruhen auf Datenreduktionen bzw. -selektion des Verlaufs-EEGs, z.B. EEG-Medianfrequenz, pEEG, bispektraler Index (BIS), Akustisch Evozierte Potentiale (AEPs) und der Patient State Index (PSI). Grundsätzlich ist ein ZNS-Monitoring für den generellen Gebrauch auf Intensivstationen sinnvoll, um vor allem eine Übersedierung bei sedierten Patienten zu vermeiden<sup>10,146-148</sup>. Die Problematik der generellen Anwendung des EEG-Monitorings auf Intensivstationen besteht in der individuellen Variabilität der Werte und der artifiziellen Beeinflussung durch Muskelaktivität<sup>142</sup>.

Bei Patienten mit unklaren Bewusstseinsstörungen (zum Beispiel hypoaktivem Delir, die nicht auf eine antidelirante Medikation ansprechen) stellt das EEG ein wertvolles diagnostisches Verfahren zum Ausschluss eines non-convulsiven Status dar, der differentialdiagnostisch häufig unterschätzt wird<sup>136</sup>. Bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten wurde eine Inzidenz von bis zu annähernd 20% beschrieben<sup>154</sup>. Auch zur Therapie von non-convulsiven Status mit elektrosuppressiven Medikamenten soll eine apparative Überwachung (EEG-basiert) der Sedierungstiefe hinzugezogen werden.

## Monitoring von Delir

| Empfehlung   | LoE   | GoR |
|--|---|-----|
| <p>4.11</p> <p>Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden<sup>17,155,156,157</sup> (z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)).</p> | <p>[17] 1b</p> <p>[155]2b</p> <p>[156]2b</p> <p>[157]2b</p> | A   |
| <p>4.12</p> <p>Das Ergebnis des Delirmonitorings soll mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden<sup>11,158</sup>.</p>   | <p>[11] 1a</p> <p>[158]1b</p>                               | A   |

Das Delir ist eine akute Aufmerksamkeitsstörung mit Störung des Bewusstseins, der Wahrnehmung und des Denkens, dem ein medizinischer Krankheitsfaktor zugrunde liegt. Begleitet wird es von einer Vielzahl weiterer Symptome<sup>159,160</sup>. Risikofaktoren für das Delir sind z.B. vorbestehende kognitive Störungen, Alkoholkrankheit und Medikamentenabusus und der Schweregrad der Erkrankung<sup>8</sup>. Wenn ein Delir auftritt, muss eine zugrundeliegende Ursache rasch identifiziert werden: z.B. Infektionen, Hypoxie, Entzug, Perfusionsstörung, endokrine oder metabolische Entgleisungen.

Der Goldstandard zur Diagnose des Delirs ist sowohl im ICD-10 als auch im DSM-5 mit Kriterien hinterlegt (Tabelle 1). Laut der aktuellen DSM-5 Kriterien umfasst das Delir einen akuten, fluktuierenden, in der Regel reversible Zustand einer zerebralen Dysfunktion, die sich mit einer Störung der Aufmerksamkeit und Orientierung gepaart mit einer Störung einer kognitiven Funktion (wie beispielsweise Sprache, Gedächtnis etc.) manifestiert. Diese Störungen dürfen nicht durch eine andere Störung der Wachheit (zum Beispiel Koma) erklärt werden.



| DSM-5<br>American Psychiatric Association, 2013  | ICD-10<br>World Health Organization, 1993  |
|--|--|
| A. Disturbance in attention (i.e., reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced orientation to the environment).   | A. Clouding of consciousness i.e. reduced clarity of awareness of the environment, with reduced ability to focus, sustain, or shift attention.   |
| B: Disturbance develops over a short period of time (usually hours to a few days), represents an acute change from baseline attention and awareness, and tends to fluctuate in severity during the course of a day.  | B. Disturbance of cognition, manifest by both:<br>(1) impairment of immediate recall and recent memory, with relatively intact remote memory;<br>(2) disorientation in time, place or person   |
| C: An additional disturbance in cognition (e.g. memory deficit, disorientation, language, visuospatial ability, or perception).  | C. At least one of the following psychomotor disturbances:<br>(1) rapid, unpredictable shifts from hypo-activity to hyper-activity;<br>(2) increased reaction time;<br>(3) increased or decreased flow of speech;<br>(4) enhanced startle reaction.  |
| D: The disturbances in Criteria A and C are not better explained by a pre-existing, established or evolving neurocognitive disorder and do not occur in the context of a severely reduced level of arousal such as coma.   | D. Disturbance of sleep or the sleep-wake cycle, manifest by at least one of the following:<br>(1) insomnia, which in severe cases may involve total sleep loss, with or without daytime drowsiness, or reversal of the sleep-wake cycle;<br>(2) nocturnal worsening of symptoms;<br>(3) disturbing dreams and nightmares which may continue as hallucinations or illusions after awakening. |
| E: There is evidence from the history, physical examination or laboratory findings that the disturbance is a direct physiological consequence of another medical condition, substance intoxication or withdrawal (i.e. due to a drug of abuse or to a medication), or exposure to a toxin, or is due to multiple etiologies. | E. Rapid onset and fluctuations of the symptoms over the course of the day.  |
|  | F. Objective evidence from history, physical and neurological examination or laboratory tests of an underlying cerebral or systemic disease (other than psychoactive substance-related) that can be presumed to be responsible for the clinical manifestations in A-D.   |

Tabelle 1: Vergleich DSM-5 und ICD-10 Kriterien zur Diagnostik eines Delirs

Quelle: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, American Psychiatric Association, 2013. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva 1993.*

Das Delir ist äußerst häufig und wird mit Inzidenzen von 30% bis über 80% bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten beschrieben<sup>9-14</sup>. Die rein agitierte Form kommt selten vor, während Mischformen bei ungefähr einem Drittel der Patienten und hypoaktive Delirzustände bei zwei Dritteln der Patienten zu beobachten sind<sup>161</sup>. Hypoaktive Delirzustände sind häufig schwerer zu erkennen. Circa zwei Drittel aller deliranten Syndrome werden ohne gezieltes Screening nicht korrekt identifiziert<sup>40</sup>.

Ein regelmäßiges, gezieltes und aktives Screening auf delirante Symptome soll bei Intensivpatienten bedarfsgerecht, aber mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) erfolgen<sup>17, 155, 156</sup>.

Für die klinische Routine stehen valide und reliable Delirscreening-Instrumente<sup>11,158</sup>, wie die *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*<sup>67</sup> oder die *Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSD)*<sup>162</sup> zur Verfügung. Beide Verfahren bedürfen einer Schulung des Anwenders. Als Screening-Tool ohne weiter erforderliche Schulung steht die *Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)*<sup>157,163</sup>. Sie ist durch ihre hohe Sensitivität zum Screening geeignet, sollte aber bei einem Punktwert  $\geq 1$  durch einen weiteren diagnostischen Test ergänzt werden<sup>164</sup>. Des Weiteren steht der *Delirium Detection Score*<sup>157,165</sup> zur Verfügung, der ebenfalls den Schweregrad eines Delirs beurteilt und auch den pflegerischen Aufwand abbildet. Alle beschriebenen Delirskalen existieren in einer deutschen Version<sup>166,167</sup>.

## Monitoring von Stress

Stress ist eines der häufigsten Symptome intensivmedizinisch-behandelter Patienten. Auch die Neurogenese im Erwachsenenalter wird durch die Stresswahrnehmung und Stressverarbeitung moduliert, z.B. durch die Beeinflussung der neuroendokrinen Stressachsen aber auch andere intensivmedizinisch-relevante Mechanismen wie Inflammation<sup>168</sup>.

Die Stresswahrnehmung resultiert aus intensivmedizinischen Stressoren, die negativ empfunden werden und nachhaltig zu psychischen und kognitiven Folgen führen<sup>2</sup>. ICU-Tagebücher sind in der Aufarbeitung der wahrgenommenen Stressoren hilfreich, sind jedoch alleinig nicht ausreichend<sup>169</sup>. Die hilflose Exposition gegenüber negativen Stressoren bedarf oftmals der Unterstützung nach ICU-Behandlung, um u.a. durch Erlernen von Coping-Strategien, psychische Folgen aufzuarbeiten. Negative Stressoren lassen sich durch präventive Ansätze reduzieren u.a. mittels ruhiger Umgebungsbedingungen in der Nacht und Lichtexposition am Tag zur Normalisierung der Schlafwachrhythmen, respektvollem Umgang mit dem Patienten z.B. durch Patienten- und Angehörigengespräche<sup>170</sup>.

Stressverarbeitung kann sich in verschiedenen Symptomen (wie vegetativen Reaktionen, Flucht- und Abwehrverhalten) widerspiegeln. Die Symptome können durch Zuwendung gegenüber dem Patienten und stress-reduzierende Medikamente verringert werden. Trotz fehlender Detektion von Schmerzen, Angst, Halluzinationen und sonstigen Symptomen, die zu sichtbarer Unruhe führen, besteht bei einem RASS > 0 klinischer Handlungsbedarf.

In einer Observationsstudie wurde die subjektive Einschätzung des Stresslevels an Hand der Beurteilung der Vitalparameter durch die das behandelnde Personal mit den Cortisol-Werten im Blut verglichen. Dabei differierten die Werte so erheblich, dass eine Beurteilung der Vitalparameter allein nicht zum Monitoring von Stress geeignet ist<sup>171</sup>.

Ein adäquates Stressmonitoring steht derzeit nicht zur Verfügung. Zum Monitoring von Stress<sup>172</sup> an intensivmedizinisch-behandelten Patienten wurden bisher neben der Beurteilung der Vitalparameter folgende Parameter zur objektiveren Beurteilung angeführt<sup>173,174</sup>: Cortisol, Herzfrequenzvariabilität, Schweißsekretion, Hautwiderstand, EEG, Interleukine.

**Monitoring von Angst**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>  | <b>GoR</b> |
|--|-------------|------------|
| 4.13<br>Zum Monitoring der Angst an intensivmedizinisch-behandelten Patienten sollte ein validiertes Testverfahren verwendet werden <sup>175</sup> . | [175]<br>2b | B          |

Die Evaluation von Angst anhand einer validierten Skala ist wünschenswert, da Angst häufig nicht richtig eingeschätzt und somit nicht richtig therapiert wird. Als klassisches Instrument zur Beurteilung von Angst steht seit 1981 der State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in einer validierten deutschen Version zur Verfügung<sup>176</sup>. 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<sup>177</sup>. 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*<sup>178</sup>) auch geeignet sind, Angst mit guter diagnostischer Validität zu erfassen<sup>175</sup>. Diesbezüglich besteht, insbesondere in Hinblick auf die Steuerbarkeit der Anxiolyse, weiter Forschungsbedarf.

## Monitoring von Schlaf

| Empfehlung   | LoE         | GoR |
|--|-------------|-----|
| <p>4.14<br/>Ein Monitoring des Schlafs intensivmedizinisch-behandelter Patienten kann erfolgen<sup>179</sup>.<br/><i>down-grading: Durchführbarkeit/technische Voraussetzungen</i></p> | [179]<br>2b | 0   |

Ein erhaltener Tag-Nacht-Rhythmus ist auch für intensivstationär-behandelte Patienten von erheblicher Bedeutung<sup>180</sup> und sollte durch Schlafunterstützende Maßnahmen (Geräuschreduktion in der Nacht) gefördert werden. Schlaf beeinflusst den Heilverlauf, die Wundheilung und zelluläre Immunfunktion<sup>181</sup>. Hingegen wird Schlafentzug als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs bei kritisch kranken Patienten angegeben<sup>14</sup>. Schlaflosigkeit bedeutet zusätzlichen Stress für kritisch-krankte Patienten und wird nach der *ICU Environmental Stressor Scale* als zweitwichtigster Stressor nach Schmerz angegeben<sup>180</sup>.

Für Wachheitsphasen ist das *Ascending Retikular Arousal System (ARAS)* bedeutsam, wohingegen das System aus dem Nucleus preopticus venterolateralis mit den Transmittern GABA und Galanin Schlafphasen ermöglicht. Dieses hemmende System wird von der rhythmischen Aktivität durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert. Wichtigster Taktgeber dieser Rhythmik ist das epiphysäre Schlafhormon Melatonin, welches vom Lichteinfall supprimiert wird.

Zur Diagnostik von Schlafstörungen stellt die Polysomnographie (PSG) den Referenzstandard dar<sup>182</sup>, lässt sich jedoch im klinischen Alltag auf der Intensivstation aufgrund des aufwändigen Verfahrens nicht routinemäßig einsetzen.

Die Schlafarchitektur wird in Non-REM und REM (*rapid-eye-movement*)-Schlafphasen unterteilt. Diese Einteilung kann anhand EEG/EMG und EOG-Daten in Zusammenschau mit Vitalparametern nach internationalen Normen erfolgen. Non-REM-Schlaf wird dabei in 4 Stadien eingeteilt. Die flachen Phasen eins und zwei, die fast 50% der normalen Schlafzeit ausmachen, sowie den Tiefschlaf (3 und 4, der sog. *slow-wave-sleep (SWS)* nach den Kriterien der *American Academy of Sleep Medicine AASM*), die nach dem Anteil der vorhandenen  $\delta$ -Wellen ( $\sim 75\mu\text{V}$  bei  $\sim 2\text{Hz}$ ) identifiziert werden. Diese Schlafarchitektur ist fragil: Aus Studien geht hervor, dass durch Sedativa induzierter Schlaf in der Regel die schlechte Schlafarchitektur von intensivmedizinisch behandelten Patienten weiter verschlechtert<sup>183,184</sup>.

Eine physiologische Schlafarchitektur ist gekennzeichnet durch einen sequentiellen Ablauf der Schlafstadien mit einer sinkenden Erweckbarkeit. Non-REM und REM-Schlaf wechseln sich etwa 90-minütlich ab. SWS und REM-Schlaf sind qualitative die wichtigsten Stadien für eine adäquate kognitive und Erholungsfunktion des Schlafes.

Neben der Polysomnografie wurde ein 1-Kanal-EEG<sup>185</sup> als effektiv und leicht praktikabel beschrieben, um Schlaf zu messen. Die kontinuierliche Messung der Hautpotentiale<sup>186</sup> wurde ebenfalls zur Einschätzung des Schlafs bei Intensivpatienten eingesetzt.

Dem gegenüber haben sich die Actigraphie und subjektive Einschätzung des Personals als ungeeignete Verfahren erwiesen<sup>187</sup>. In einer kleinen Kohorte wurde die Actigraphie direkt gegen den Goldstandard PSG verglichen und wurde mit einer sehr niedrigen Spezifität für Schlafstörungen bewertet<sup>188</sup>. Bei der subjektiven Selbsteinschätzung des Schlafs findet häufig eine Unterschätzung der tatsächlichen REM-Phasen statt. Bisher gibt es keinen objektiven Fremdeinschätzungsscore, der durch das Pflegepersonal valide erhoben werden kann, wobei diese Option erfolgsversprechend scheint<sup>189</sup>.

## 5) Therapeutische Konzepte

### a) Nicht-pharmakologisch

| Empfehlung   | LoE  | GoR |
|--|--|-----|
| 5.a.1<br>Als nicht-pharmakologische Therapieansätze sollte zur Reduktion von Schmerzen und Angst folgende Verfahren eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung muskulärer Reserven: Frühmobilisation<sup>25,31,34</sup>, Atemtherapie<sup>190</sup>, Physio- und Ergotherapie, TENS und passive Bewegungstherapie, Handmassagen<sup>191</sup> (Vgl. LL zur Frühmobilisierung)</li> <li>• Kognitive Stimulation: wie beispielsweise Musiktherapie<sup>175</sup></li> </ul> | [25] 2b<br>[31] 2b<br>[34] 1b<br>[190]3b<br>[191]3b<br>[178]1b     | B   |
| 5.a.2<br>Als nicht-pharmakologische Therapieansätze sollte zur Prävention eines Delirs berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung muskulärer Reserven: Frühmobilisation Physio- und Ergotherapie<sup>25,31,34</sup></li> <li>• kognitive Stimulation (u.a. zeitliches Reorientierungsprotokoll<sup>41</sup>)</li> <li>• Verbesserung der Umweltfaktoren (Lärmreduktion<sup>57</sup>/Lichtanpassung) und soziale Deprivation vermeiden<sup>192</sup></li> </ul>        | [25] 2b<br>[31] 2b<br>[34] 1b<br>[41] 2b<br>[57] 1b<br>[192]<br>1b | B   |

Nicht-medikamentöse Interventionen zur Reduktion von Stressperzeption, Angst und Delir (beinhaltet die Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus, Reorientierung des Patienten (z.B. durch Uhr und Kalender in Sichtweite), das Bereitstellen von Hör- und Sehhilfen, kognitive Stimulation/Ablenkung, frühe Mobilisierung, sowie frühzeitige Entfernung von Drainagen können präventiv und therapeutisch wirkungsvoll sein. Inouye *et al.* konnten zeigen, dass ein entsprechendes Interventionsprogramm bei älteren perioperativen Patienten mit einer Reduzierung der Delirinzidenz assoziiert ist<sup>58</sup>. Auch für intensivpflichtige Patienten ist dieses Vorgehen indiziert<sup>59</sup>. Zur Reduktion von Delirien hat sich ebenfalls die Frühmobilisierung bewährt<sup>25,31,34</sup>. Die individuelle Zuwendung durch Angehörige, Massagen oder Musiktherapie können je nach persönlichen Präferenzen und individueller Stresswahrnehmung und Verarbeitung Erfolge zur Schmerzreduktion erzielen<sup>191 193</sup>.

Weitere nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Schmerzreduktion können z.B. als additive "slow deep-breathing relaxation exercise" zur Thoraxdrainagenentfernung eingesetzt werden<sup>190</sup>.

## b) Pharmakologisch

## Analgesie

| Empfehlung  | LoE                                      | GoR |
|---|--|-----|
| 5.b.1<br>Patienten auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten <sup>194</sup> .   | [194]<br>1b                              | A   |
| 5.b.2<br>Zur Analgesie sollte bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie <sup>195-198</sup> verwendet werden.<br><i>down-grading: Ausnahmen</i>  | [195]3b<br>[196]1b<br>[197]1b<br>[198]1b | B   |
| 5.b.3<br>In Abhängigkeit von der Schmerzsituation und den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente können alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika eingesetzt werden <sup>199</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i>  | [199]1a                                  | 0   |
| 5.b.4<br>Wenn es der Zustand der Patienten ermöglicht (RASS 0/-1, kein Delir), kann auf eine patienten-kontrollierte Bedarfsmedikation umgestellt werden <sup>200</sup> .<br><i>down-grading: Durchführbarkeit</i>  | [200]1a                                  | 0   |
| 5.b.5<br>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 <sup>200</sup> .<br><i>down-grading: Durchführbarkeit</i>                                     | [200]1a                                  | B   |
| 5.b.6<br>Die Möglichkeit einer Kombination mit regionalen Analgesieverfahren (insbesondere der epiduralen Analgesie) sollte in das therapeutische Konzept miteinbezogen werden <sup>201</sup> . Die Anlage von regionalen Kathetern und der Beginn der Therapie sollten möglichst früh präoperativ erfolgen.<br><i>down-grading: individuelle Indikation/Durchführbarkeit</i> | [201]1a                                  | B   |
| 5.b.7<br>Potenziell schmerzende Wundversorgungen sollen nur mit ausreichender analgetischer Abschirmung durchgeführt werden (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Analgosedierung oder Narkose).<br><i>up-grading: ethische Gründe</i>  | 5  | A   |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Patienten auf Intensivstationen bedürfen einer gezielten und adäquaten Schmerztherapie, insbesondere um schmerzbedingte Stressreaktionen mit negativen Auswirkungen auf den gesamten Organismus zu verhindern. Schmerzen bei intensivstationär behandelten Patienten entstehen dabei einerseits im Rahmen ihrer Grund- und Begleiterkrankungen, andererseits als Folge erforderlicher Operationen oder intensivmedizinisch notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie pflegerischer Maßnahmen. Neben der Abhängigkeit von technischen Geräten gehört die Angst vor Schmerzen zu den größten Sorgen, die Patienten und Angehörige beim Gedanken an eine erforderliche intensivstationäre Behandlung äußern. Auch im Falle einer Sedierung muss zunächst eine adäquate Analgesie sichergestellt werden.

Die Relevanz dieser Problematik wird durch eine Arbeit von Whipple et al.<sup>80</sup> verdeutlicht, in der 70 Prozent der Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden, als unangenehmste Erinnerung Schmerzen angaben. Im Gegensatz dazu steht die Einschätzung von ärztlichem und pflegerischem Personal, das zu 70 bis 90 Prozent die Meinung vertrat, dass diese Patienten schmerzfrei waren.

Zusätzlich entsteht Schmerz im Rahmen von kurzdauernden medizinischen und pflegerischen Maßnahmen. In einer prospektiven Fallserie bei wachen intensivstationär behandelten Patienten konnte gezeigt werden, dass die Entfernung von Drainagen, Atemgymnastik mit Anleitung zum Abhusten, endotracheales Absaugen und das Drehen von Patienten zu einer signifikanten Zunahme der Schmerzintensität um 2 bis 4 Stufen auf einer numerischen Skala (von 0 bis 10) auf einen Bereich von 4 bis 6,5 führte, wogegen ein einfacher Verbandswechsel und das Entfernen von intravasalen Kathetern zwar zu einer Schmerzzunahme führten, die Intensität im Mittel aber unter einem Scorewert von 3 Punkten blieb.<sup>202</sup> Es zeigten sich als indirekte Hinweise auf Schmerzen nur eine geringe Zunahme der Herzfrequenz/Blutdruck (weniger als 10% vom Ausgangswert), die nicht signifikant waren und als Indikator nicht ausreichend genau zu sein schienen. Daten aus Interventionsstudien sind nicht bekannt, die für eine Abwägung zwischen dem humanitären Nutzen einer Schmerzreduktion und möglichen Ergebnis-relevanten Komplikationen einer Bolus- bzw. akuten Gabe von Analgetika (z.B. Blutdruckabfall, übermäßige Sedierung, Atemsuppression, anhaltende Wirkung weit über die Dauer der schmerzhaften Maßnahme hinaus) erlauben.

Die Durchführung einer adäquaten Schmerztherapie bei intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Patienten wird vor allem durch die häufig erheblich eingeschränkten

Kommunikationsmöglichkeiten insbesondere bei der Langzeittherapie (z.B. Intubation oder Tracheotomie) erschwert. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings der aktuellen Schmerzsituation des Patienten durch subjektive und objektive Kriterien seitens der Ärzte und des Pflegepersonals (siehe Kapitel Monitoring Analgesie).

Ein weiteres wesentliches Problem der Schmerztherapie auf Intensivstationen stellt die Auswahl des geeigneten Analgetikums dar. Ein ideales Analgetikum sollte folgenden Anforderungen genügen:

- Effektive Schmerztherapie mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- Keine Akkumulation der Muttersubstanz oder aktive Metabolite
- Einfache Anwendung und Titration möglich
- Keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- Von Organinsuffizienzen unbeeinträchtigte Metabolisierung
- Möglichst geringe anticholinerge Aktivität

Die Auswahl und der Einsatz des geeigneten Analgetikums wird in der Intensivmedizin erschwert, da die zur Dosisfindung herangezogenen pharmakologischen Kenndaten nicht problemlos vom Normalpatienten auf den Intensivpatienten übertragen werden können. Metabolismus und Elimination der Medikamente werden oft durch zahlreiche Kofaktoren wie veränderte Leber- und Nierenfunktion beeinflusst. Des Weiteren führt die Notwendigkeit der gleichzeitigen Applikation zahlreicher Medikamente zu teilweise unüberschaubaren Medikamenteninteraktionen, so dass gerade bei Intensivpatienten mit unkalkulierbaren Wirkungen im Bezug auf Wirkungseintritt, Wirkungsstärke, Wirkdauer sowie unerwünschten Begleiterscheinungen gerechnet werden muss<sup>203</sup>.

Analgesie bei Intensivpatienten erfordert eine Schmerztherapie, die neben der Festlegung und wiederholten Überprüfung des Therapiezieles und dem Monitoring der Schmerzsituation ein an die jeweiligen Bedürfnisse angepasstes Therapieschema beinhaltet, das situationsadaptiert systemische Verfahren der Schmerztherapie mit regionalen Verfahren kombiniert.

Das Konzept der Schmerztherapie bei perioperativ im Rahmen eines ausgedehnten operativen Eingriffes oder aufgrund schwerer Begleiterkrankungen nur kurzfristig intensivüberwachungs- bzw. -therapiepflichtigen Patienten erfolgt nach den allgemein üblichen Grundsätzen der

perioperativen Schmerztherapie. Brodner G et al.<sup>107</sup> konnten im Rahmen einer prospektiven Datenanalyse zur Durchführung der perioperativen Akutschmerztherapie zeigen, dass die intensivstationäre Behandlungsdauer durch die Festlegung eines Acute-Pain-Service-Managements im Mittel um 2,5 Tage gegenüber dem traditionellen Management gesenkt werden konnte.

Wesentlich schwieriger als das kurzfristige perioperative Management stellt sich die Frage der Langzeitanalgesie bei kritisch kranken Patienten im Rahmen der Intensivmedizin dar.

### **Opioide**

Kernbestandteil im Analgesiekonzept der amerikanischen Leitlinien zur Sedierung und Analgesie bei kritisch kranken erwachsenen Patienten<sup>142</sup> sind die Opioide. Fentanyl, Hydromorphon und Morphin stellen die dabei empfohlenen Substanzen dar. NSAIDs oder Acetaminophen sowie das in Deutschland nicht zur Verfügung stehende Ketorolac (Therapiebegrenzung 5 Tage) gehören zu den laut amerikanischen Leitlinien adjuvant einsetzbaren Medikamenten.

Die 1996/1997 durchgeführte Erfassung der Nutzung von Analgetika, Sedativa und neuromuskulär blockierenden Substanzen auf dänischen Intensivstationen erbrachte, dass auf 94% der Intensivstationen Morphin zur Anwendung kam. 76 Prozent nutzten Fentanyl, 43 Prozent Sufentanil<sup>204</sup>. In einer Folgeuntersuchung<sup>205</sup> zeigte sich eine Zunahme der kontinuierlichen Applikation von Fentanyl (65% auf 79%) und Ketamin (6% auf 13%), bei gleich bleibender Anwendung von Sufentanil (29% auf 26%), Alfentanil (6% auf 6%), während die Anwendung von Morphin (59% auf 38%) deutlich rückläufig war.

Aktuelle Umfrageergebnisse aus Deutschland zeigten, dass Sufentanil inzwischen signifikant häufiger zur systemischen Analgesie (<24h/24-72h: 42%/58%) eingesetzt wird als Fentanyl, und dabei zunehmend Fentanyl (<24h/24-72h: 27%/41%) zurückdrängt<sup>84</sup>. Fentanyl wurde signifikant seltener eingesetzt in allen Sedierungsphasen verglichen mit der ersten Umfrage. Bei Sedierung bis 24 Stunden (6% versus 17%) und in der Weaningphase (6% versus 15%) wurde Remifentanyl im Vergleich 2002 versus 2006 vermehrt eingesetzt. Die Applikationsraten von Morphin, Piritramid oder nicht-opioid Analgetika waren vergleichbar<sup>84</sup>.

### **Zulassungsstatus:**

Die schwachen Opioide (z.B. Tramadol, Tilidin) können bei mittelstarken Schmerzen wirksam sein,

wobei eine Tageshöchstdosis und, ggf. bei nicht-retardierten Formen, die kurze Wirkungsdauer beachtet werden müssen. Starke Opioide (z.B. Piritramid, Morphin, Fentanyl, Sufentanil) haben den Vorteil, dass es keine klinisch relevante Maximaldosis gibt. Für die Wahl des geeigneten Opioids in der postoperativen Phase ist darüber hinaus die Pharmakokinetik (Wirkeintritt, Wirkdauer) von Bedeutung. In Deutschland wird vornehmlich bei intermittierender Applikation der reine  $\mu$ -Rezeptor-Agonist Piritramid zur intravenösen Schmerztherapie postoperativ eingesetzt (relative Wirkstärke 0,7 i.v. zu Morphin).

**Morphin** ist zugelassen für die Behandlung starker Schmerzen. Die Anwendungsdauer liegt in im Ermessen des Arztes und richtet sich nach Dauer und Schwere der Erkrankung (siehe Fachinfo).

**Fentanyl** ist zugelassen für die Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin. Bei der Anwendung zur intensivmedizinischen Schmerztherapie ist die Dosierung individuell einzustellen (siehe Fachinfo).

Für **Sufentanil** besteht die Zulassung zur Anästhesie bei allen Maßnahmen bei denen Intubation und Beatmung durchgeführt werden, zur Aufrechterhaltung der Analgesie im Rahmen von Narkosen. Es bestehen keine speziellen Angaben zur Dauer oder zeitlicher Begrenzung der Therapie (siehe Fachinfo).

**Remifentanyl** ist zugelassen zur Analgesie von künstlich Beatmeten intensivmedizinisch betreuten Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remifentanyl bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten wurde in kontrollierten klinischen Prüfungen über eine Dauer von bis zu drei Tagen nachgewiesen. Die Anwendung von Remifentanyl wird daher über eine Dauer von länger als drei Tagen nicht empfohlen (siehe Fachinfo). In einer randomisiert-kontrollierten Studie bei intensivstationär behandelten Patienten ergab sich kein Vorteil von Remifentanyl gegenüber von Fentanyl in Hinblick auf Schmerzreduktion, Beatmungs- und Behandlungsdauer<sup>206</sup>.

**Piritramid** ist zugelassen zur Behandlung stärkster Schmerzen. Es gibt keine Beschränkungen zur Dauer der Therapie (siehe Fachinfo).

### **Fentanyl und Sufentanil**

Nach der aktuellen Umfrage von Martin et al.<sup>84</sup> werden Fentanyl und Sufentanil (54% versus 51%) inzwischen nahezu gleich häufig zur Langzeitanalgesie > 72 Stunden eingesetzt. 2004 dagegen wurde in einer Umfrage<sup>207</sup>. Fentanyl noch häufiger als Sufentanil (65% versus 44%) verwendet. Sufentanil weist in Bezug auf die kontextsensitive Halbwertszeit eindeutig Vorteile gegenüber

Fentanyl auf. Insbesondere die Universitätskliniken applizierten in der Sedierungsphase > 72 Stunden mit 64 Prozent signifikant häufiger Sufentanil als die allgemeinen Krankenhäuser mit 42 Prozent<sup>207</sup>. Sufentanil kann aufgrund seiner bei äquianalgetischer Dosierung stärker sedierenden Eigenschaften auch als Monosubstanz zur Analgesie und Sedierung eingesetzt werden. Sowohl Fentanyl als auch Sufentanil zeichnen sich neben der analgetischen Wirkung durch eine sehr gute kardiovaskuläre Stabilität aus<sup>208</sup>. Kroll W und List WF<sup>209</sup> konnten im Rahmen einer Studie zur Effektivität der Analgesie mit Sufentanil bei kritisch kranken beatmeten Patienten feststellen, dass Sufentanil in einer Dosis von 1µg/kgKG/h ein adäquates Analgetikum ist. Sie verwiesen jedoch auf die Gefahr der Hypotension bei vorbestehender Hypovolämie bzw. Dehydrierung. In einer Dosierung von 0,25 bis 0,35µg/kgKG/h war der Sufentanileinsatz auch in der Weaningphase bei spontan atmenden Patienten problemlos ohne das Auftreten von Atemdepressionen möglich. Auch Prause A et al.<sup>210</sup> konnten bestätigen, dass die kontinuierliche Sufentanilgabe den Atemantrieb bei spontan atmenden Patienten auch bei hohen Dosierungen unter der Voraussetzung eines adäquaten Sedierungs- und Analgesieniveaus nicht beeinträchtigt, verweisen jedoch auf die Gefahr der Apnoe nach Bolusinjektionen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Vitalfunktionen sorgfältig zu überprüfen und bei assistierter mechanischer Ventilation die Ventilatoralarmgrenzen sowie die Apnoe-Ventilationsfunktion sorgfältig einzustellen. Die rasche Verteilung und relativ kurze Eliminationshalbwertszeit führen zu einer raschen Reversibilität der Analgesie mit Sufentanil auch nach längerer Infusion<sup>211</sup>. Den verbreiteten Einsatz von Sufentanil während des Beatmungsweinings bestätigten auch die Umfrageergebnisse von Martin J et al.<sup>207</sup><sup>84</sup>: Zur Analgesie im Weaning gaben 42/50 % bzw. 30/22% Prozent der deutschen Krankenhäuser an, Sufentanil bzw. Fentanyl zu applizieren. Dabei setzten die Universitätskliniken während der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung mit 64 Prozent signifikant häufiger Sufentanil ein als die allgemeinen Krankenhäuser (40%)<sup>207</sup>.

Direkte Vergleiche zwischen Morphin und den neueren Opiaten gibt es nur wenige. In einer kleinen Kohorte wurden Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen entweder mit Bolusgaben von Morphin oder einer Sufentanil-Dauerinfusion behandelt, jeweils an einer NRS orientiert. Während der Grad der Analgesie in Ruhe in beiden Gruppen gleich war, zeigte sich in der Sufentanilgruppe bei der Extubation, Lagerungsmanöver und bei der Physiotherapie eine reduzierte Schmerzintensität<sup>212</sup> (Kardiochirurgische Patienten, kleines Kollektiv, N=26) die zwar die Berechtigung der Trends in der tatsächlichen klinischen Praxis bestätigen, aber nicht ausreichend

sind, um hier eine klare Empfehlung auszusprechen. Bedeutsamer für die Empfehlung gegen Morphin sind eher die u.g. Gesichtspunkte.

Im Gegensatz zu den Empfehlungen der amerikanischen Leitlinien und zur dänischen Untersuchung wird Morphin aufgrund seiner häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen wie Histaminfreisetzung, Pruritus, ausgeprägt obstipierende Wirkung und Akkumulation sowie unvorhersehbarer Wirkdauer bei Niereninsuffizienz durch renal eliminierte Metabolite in Deutschland kaum eingesetzt<sup>207,84,213</sup>. Allerdings konnte in einer Untersuchung bei chirurgischen Patienten eine geringere Delirinzidenz für Morphin-basierte Analgesie im Vergleich zu Fentanyl basierter Analgesie gefunden werden<sup>9</sup>.

### **Alfentanil**

Alfentanil wird als kurz wirksames Opioid im Rahmen der Intensivmedizin nur in Ausnahmefällen zur Langzeitanalgesie verwendet, kann jedoch Vorteile in der Bolusapplikation zur Optimierung des Analgesieniveaus im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bringen<sup>123</sup>. Allerdings ist bei der kontinuierlichen (Infusions-)Dosierung von Alfentanil aufgrund der langsamen Metabolisierung mit einer Kumulation zu rechnen<sup>214</sup>.

### **Remifentanil**

Zur Durchführung einer kürzer dauernden Analgesie  $\leq$  72 Stunden und bei postoperativen Patienten, bei denen Weaning angestrebt wird, kann die kontinuierliche Applikation von Remifentanil empfohlen werden<sup>215,216</sup>. Auf der Grundlage seiner pharmakologischen Besonderheiten gewinnt auch Remifentanil zunehmend an Bedeutung im intensivmedizinischen Analgesiekonzept<sup>215</sup>. Insbesondere multimorbide Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen profitieren von gut steuerbaren Substanzen mit kontrollierter Wirkdauer. Dies verringert die Gefahr der Akkumulationen und sich daraus ergebenden verlängerten Beatmungszeiten mit erhöhtem Pneumonierisiko. Remifentanil wird durch unspezifische Esterasen nieren- und leberunabhängig abgebaut, wobei mit Remifentanilsäure ein Metabolit mit nur minimaler Affinität zum Opioidrezeptor entsteht, so dass insbesondere bei der bei Intensivpatienten häufig vorkommenden renalen Dysfunktion selbst bei längerfristiger Remifentanilanwendung keine prolongierten Wirkungen auftraten<sup>215,217,218</sup>.

Durch den Einsatz von Remifentanil bei geplanter Kurzzeitsedierung  $<$  72 Stunden ist eine zügigere

Extubation möglich mit Einsparung von 20% der Propofoldosis, ebenso wird eine kürzere Beatmungs- und Weaningzeit und intensivstationären Behandlungsdauer beobachtet<sup>219,129,220,221</sup>. Rozendaal und Spronk<sup>219</sup> et al. konnten eine Verbesserung der Sedierungs-Agitationsscores (SAS) und eine erhöhte Zufriedenheit beim intensivstationären Personal nachweisen. Im Rahmen einer deskriptiven Studie konnten Andel H et al.<sup>222</sup> feststellen, dass die Verwendung von Remifentanil zur Langzeitanalgesie trotz ausgeprägter Tachyphylaxie problemlos möglich war und insbesondere bei kurz andauernden schmerzhaften Eingriffen eine titrierte Analgesie nebenwirkungsfrei durchgeführt werden konnte. Allerdings konnte in einer randomisiert-kontrollierten Untersuchung an intensivpflichtigen Patienten kein Vorteil von Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl gefunden werden<sup>206</sup>.

Ein möglicher Vorteil der Remifentaniltherapie besteht in der rasch erzielbaren neurologischen Beurteilbarkeit der Patienten<sup>223,224,221</sup>.

### **Remifentanil vs. Morphin**

In einer doppel-blinden randomisierten Studie mit 40 Patienten zeigte sich in der Remifentanilgruppe gegenüber der Morphingruppe einen höheren Erreichungsgrad des Sedierungszielscores und eine schnellere Extubation nach Absetzen der Medikation (17 vs. 73 min)<sup>225</sup>. Remifentanil vs. Morphin, jeweils mit Midazolam, RCT, doppel-blind, kleines Kollektiv, N=40, postoperative Patienten.

### **Remifentanil vs. Fentanyl**

In einer randomisierten doppelblinden Studie wurde die Gabe von Remifentanil und Fentanyl miteinander verglichen, bei 152 Patienten mit einer Beatmungszeit zwischen 12 und 72 Stunden. Bei gleich gutem Analgosedierungseffekt und ähnlichem Bedarf an zusätzlicher Propofolapplikation (tendenziell weniger in der Remifentanilgruppe). Die Beatmungszeiten waren vergleichbar. Die Schmerzen waren in der unmittelbaren Extubationsphase in der Remifentanilgruppe größer.<sup>216</sup> (Muellejans, Crit Care 2004, RCT doppel-blind, N=152, Fentanyl vs. Remifentanil, ggf zusätzlich Propofol in beiden Gruppen, Pat mit Beatmung 12 bis 72h, postoperativ und internistisch). Dieser Effekt konnten in einer randomisiert, kontrollierten multizentrischen Studie, die sich an dem Monitoring der Analgesie orientierte, nicht gefunden werden. Eine Fentanyl-basierte Analgesie gegenüber einer Remifentanil basierten Analgesie

zeigte keinen Nachteil<sup>206</sup>.

In einer ungeblindeten Studie wurden 80 Patienten randomisiert für entweder Remifentanyl und bedarfsweise Propofol oder Midazolam mit Fentanyl. Die mittlere Beatmungszeit zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und Extubation verringerte sich signifikant um ca. 4 Stunden, ebenso wie die Intensivstationsliegezeit. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass die Studie unverblindet durchgeführt wurde<sup>226</sup> [RCT, open-label, N=80, kardiochirurgisch, Komparatoren waren Remifentanyl/Propofol versus Fentanyl/Midazolam, eingeschränkte Aussagekraft durch den Confounder Propofol/Midazolam und das offene Design].

In einer kleinen retrospektiven Studie wurden jeweils 30 Patienten nach neurochirurgischer Tumoroperation mit entweder Remifentanyl und Propofol versus Fentanyl und Midazolam verglichen. Nach durchschnittlich knapp 10 Stunden Nachbeatmung konnten die Patienten mit Remifentanyl/Propofol 47 vs. 481 min nach Abstellen der Analgosedierung extubiert werden, auch die Intensivstationsliegedauer war reduziert. Allerdings kann daraus nicht geschlossen werden, welchen Anteil an diesem Zeitvorteil der Einsatz von Propofol oder Remifentanyl hat<sup>227</sup> [retrospektive Kohortenstudie bei elektiven OPs von Hirntumoren, kleine Studie, N=60 matched pair, ungeeignete Komparatoren Remifentanyl/Propofol vs. Fentanyl/Midazolam].

### **Remifentanyl vs. Morphin oder Fentanyl**

In einer randomisierten Studie wurden 75 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen per Infusionspumpe entweder Remifentanyl, Morphin oder Fentanyl appliziert. Dabei zeigte sich eine vergleichbare analgetische und sedierende Wirkung der 3 Substanzen, wobei die Patienten der Morphingruppe über vermehrte Übelkeit und Erbrechen, die Patienten der Fentanylgruppe über verstärkten Juckreiz klagten<sup>228</sup> [RCT, doppelblind, N=75, kleine Studie, postoperative (nach Extubation) Schmerztherapie nach herzchirurgischen Operationen, relevant nur für eine Untergruppe der nicht-intubierten Intensivpatienten postoperativ].

In einer ungeblindeten randomisierten Studie bei neurochirurgischen Patienten wurde ein analgesiebasiertes Konzept (zuerst Remifentanyl, ggf. zusätzlich Propofol (Tag 1-3) oder Midazolam (Tag 4+5) mit einem hypnotikabasierten Regime (Propofol (Tag 1-3) oder Midazolam (Tag 4+5) mit Morphin oder Fentanyl) über die Dauer von 5 Tagen verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare



Schmerzkontrolle mit den untersuchten Regimen, bei einem etwas höheren Erreichungsgrad des angestrebten Sedierungsziels unter Fentanyl oder Morphin. Die Beatmungsdauer war in der Morphingruppe tendenziell, die Dauer der Extubation signifikant verlängert, während zwischen Fentanyl und Remifentanyl hierbei keine Unterschiede bestanden. Die Dauer bis bei diesen neurochirurgischen Patienten eine neurologische Beurteilung nach Reduktion der Analgosedierung möglich war, war in der Remifentanylgruppe am kürzesten<sup>215</sup> [RCT, open-label, N=161, analgesiebasiert (zuerst Remifentanyl, ggf. Zusätzlich Propofol (Tag 1-3) oder Midazolam (Tag 4+5) versus hypnotikabasiert Propofol (Tag 1-3) oder Midazolam (Tag 4+5) mit Morphin oder Fentanyl, Steuerung der Analgosedierung in der Kontrollgruppe nicht standardisiert, SHT oder neurochirurgisch].

### **Remifentanyl vs. Sufentanyl**

In einer offenen randomisierten Studie von De Breen et al. 2005 wurden 105 Patienten mit entweder Remifentanyl und bedarfsweise zusätzliche Midazolam oder Midazolam und zusätzlich Fentanyl oder Morphin (ohne klares Dosierungsschema) verglichen und eine Reduktion der Dauer vom Beginn des Weanings bis zur Extubation um ca. 27 Stunden (0,9 vs. 27,5h) erreicht bei Patienten mit einer mittleren Beatmungsdauer von durchschnittlich ca. 8 Tagen<sup>217</sup>. [RCT, open label, N=105, Remifentanyl/bei Bedarf Midazolam vs. Midazolam/zusätzlich Morphin oder Fentanyl, Design ungenügend, weil open-label, für den Komparator kein klares Schema und weil 2 Konzepte und nicht 2 Analgetika miteinander verglichen wurden].

In einer randomisierten Studie zur Narkoseführung bei neurochirurgischen Operationen fand sich kein relevanter Unterschied in der Dauer bis zur Extubation zwischen Remifentanyl und Sufentanyl. Allerdings handelte es sich hier nicht um Intensivpatienten, so dass die Daten nicht auf die intensivmedizinische Situation übertragbar sind<sup>229</sup>.

In einer randomisierten Studie zur Narkoseführung bei herzchirurgischen Operationen fanden sich in der Remifentanylgruppe (versus Sufentanyl) weniger Atelektasen und eine kürzere Krankenhausliegedauer. Allerdings handelte es sich hier nicht um Intensivpatienten, so dass die Daten nicht auf die intensivmedizinische Situation übertragbar sind.<sup>230</sup>

### **Remifentanyl und Sufentanyl beim nicht-intubierten Patienten**

Bei der Behandlung von respiratorischen Versagen mit nichtinvasiver Beatmung (NIV) ist die Remifentanil-basierte Sedierung sicher und effektiv aufgrund niedriger Toleranzentwicklung. In dieser kleinen, prospektiven Kohortenstudie wurde der Einsatz von Remifentanil bei 13 Patienten während Nicht-Invasiver-Beatmung untersucht. Drei der Patienten benötigten zusätzliches Propofol. Es konnte gezeigt werden, daß sich die Oxygenierung verbesserte, die Atemfrequenz verringerte. Sowohl bei Patienten mit hypoxischer als auch obstruktiver respiratorischer Insuffizienz kam es zu einer Normalisierung der pCO<sub>2</sub>-Werte<sup>231</sup>

### **Piritramid**

Das auf deutschen Intensivstationen am häufigsten zur diskontinuierlichen Analgesie eingesetzte Opioid nach Extubation ist Piritramid. Wie Umfrageergebnisse von Martin J et al. zeigten, verwandten 35 Prozent aller Kliniken Piritramid im Analgesiebereich bis 24 Stunden, 17 Prozent im Bereich zwischen 24 und 72 Stunden und 8 Prozent zur Langzeitanalgesie > 72 Stunden. Im Rahmen des Beatmungsweinings setzten 24 Prozent der Kliniken Piritramid ein<sup>84</sup>. Neben der Möglichkeit der Bolusapplikation durch Ärzte bzw. Pflegepersonal bietet sich bei wachen, kooperativen Patienten der Einsatz einer PCA-Pumpe an.

Im Rahmen einer langfristigen und kontinuierlichen Applikation von Opioiden bei Beatmungspatienten kann sich, insbesondere wenn keine bedarfsadaptierte Titration der Medikamente erfolgt, eine Toleranz entwickeln. Dieser Effekt muss jedoch streng von einer bei Intensivpatienten möglichen Steigerung der Metabolisierungsrate der Leber oder einer aktiven Umverteilung der aktiven Substanzmengen unterschieden werden.

### **Applikationsformen**

Neben der für die intensivmedizinische Therapie klassischen intravenösen Applikationsform von Opioiden sind im Einzelfall alternative Applikationswege abzuwägen, wie oral, rektal, subkutan, epidural und neuerdings auch transdermal (iontophoretisch).

#### *Oral*

Die Wahl des Applikationsweges ist nach dem Erkrankungsbild des Intensivpatienten zu treffen, nach der Möglichkeit seiner enteralen Resorption, sowie nach dessen Schmerzstärke mit Abwägung der Dringlichkeit sofort zu behandelnder starker Schmerzen. Bei nicht-

intensivstationären, nicht-operierten Patienten ist im Allgemeinen die orale Gabe der Weg der Wahl und sollte den anderen Applikationsformen vorgezogen werden. In der postoperativen Phase jedoch ist die orale Gabe nicht immer möglich aufgrund von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, Magen-Darm-Atonie, Darmeingriffen oder fehlender Verfügbarkeit der Darreichungsform. Abgesehen von sofort zu behandelnden starken Schmerzen ist die orale Gabe eine in Erwägung zu ziehende Alternative bei geeigneten Patienten. In der postoperativen Phase jedoch ist die orale Gabe aufgrund von z.B. Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Atonie, Darmeingriffen oder fehlender Verfügbarkeit der Darreichungsform allerdings schwierig.

#### *Intravenös*

Die Wahl des Weges erfolgt nach der Schmerzstärke sowie nach dem individuellen Krankheitsbild (z.B. Möglichkeit der enteralen Resorption). Gegenüber sämtlichen Verabreichungstechniken kommt es durch die intravenöse Injektion bzw. Kurzinfusion am schnellsten zu einer Analgesie.

#### *Rektal*

Generell ist die Resorption nach rektaler Gabe häufig variabel und die Plasmaspiegel sind geringer als nach oraler oder intravenöser Gabe; deshalb ist z.B. eine rektale Paracetamol-Gabe den anderen Applikationswegen unterlegen<sup>232</sup>.

#### *Subkutan*

Voraussetzung für die Wirksamkeit der subkutanen Injektion ist eine ausreichend perfundierte Peripherie. Daher ist dieser Applikationsweg bei Hypothermie oder Schock kontraindiziert.

#### *Intramuskulär*

Für einige Analgetika besteht eine Zulassung zur intramuskulären Injektion, dies wird in der postoperativen Phase inzwischen als obsolet angesehen. Intramuskuläre Injektionen sind schmerzhaft (LoE: 4)<sup>233</sup>. Außerdem ist diese Form der Applikation mit Risiken, wie z.B. Nervenverletzungen, Verletzung von Blutgefäßen und Hämatomen, verbunden (LoE: 4);<sup>234, 235</sup>. Es stehen genügend alternative Applikationsformen zur Verfügung, so dass diese Form der Schmerzmittelgabe generell zu vermeiden ist.

### *Epidural*

Siehe Kapitel Regionalanalgesie

Für die epidurale Katheteranalgesie erweist sich die Gabe eines Lokalanästhetikums allein oder in Kombination mit einem Opioid der alleinigen epiduralen Opioidgabe in der Schmerztherapie überlegen<sup>236</sup>. Durch eine epidurale Applikation von einem Lokalanästhetikum mit einem Opiat lässt sich eine suffiziente Schmerztherapie erzielen, insbesondere bei Bewegung/Lagerung des Patienten mit positiver Beeinflussung des Outcomes ohne signifikante zentrale Opiatnebenwirkungen und insbesondere bei regional begrenzten Schmerzproblemen. Die systemische Therapie mit Benzodiazepinen und Opioiden kann reduziert werden, die die Atmung, Immunsystem und Darmmotilität negativ beeinträchtigen können.

### *Transdermal*

Wie bei dem subkutanen Applikationsweg ist bei der neuen iontophoretischen transdermalen Opioidverabreichung ebenso eine ausreichend perfundierte Haut erforderlich. Das Wirkungsmaximum wird innerhalb von 10-15 Minuten erreicht<sup>237</sup>. Im Gegensatz dazu ist die nicht durch Iontophorese betriebene transdermale Opioidverabreichung aufgrund der trägen Pharmakokinetik nur zur Therapie chronischer Schmerzen geeignet, sie ist zur postoperativen Analgesie nicht zugelassen und kontraindiziert.

Hautverbrennungen durch medikamenten-Iontophorese sind beschrieben worden<sup>238</sup>.

### **Adjuvante Substanzen**

Der Einsatz adjuvanter Substanzen zur Analgesie und Sedierung und die Kombination mit Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) und anderen Nicht-Opioid-Analgetika sollten strikt abgewogen werden, da sie mit einer erhöhten Komplikationsrate für unterschiedliche Patientenkollektive behaftet sind<sup>239-241</sup>. Die Vorteile des Einsatzes adjuvanter Substanzen bestehen in ihrem opioid-sparenden Effekt und damit der Möglichkeit der Reduktion der Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Harnverhalt, Pruritus, und der Optimierung der Darmfunktion mit Minderung der postoperativen Ileusgefahr, sowie einer Fiebersenkung, wenn indiziert<sup>242</sup>. Der Einsatz adjuvanter Substanzen kann einerseits die Toleranzentwicklung hinauszögern, andererseits eine sich in der Weaningphase evtl. entwickelnde Entzugssymptomatik unterdrücken<sup>243</sup>.

## **α2-Agonisten**

Für α2 Agonisten konnte ein sedierender und in Kombination mit Analgetika auch schmerzreduzierender Effekt gezeigt werden. Der Einsatz von Dexmedetomidin zur Sedierung ist darüber hinaus mit einer geringeren Delirinzidenz im Vergleich zu Midazolam assoziiert. Dieser Effekt konnte allerdings nicht für weniger selektiven α2-Agonisten Clonidin gezeigt werden.<sup>244, 245</sup>. Wie die Umfrage von Martin J et al.<sup>84</sup> zeigte, wurde Clonidin auf deutschen Intensivstationen in allen Phasen der Analgosedierung adjuvant eingesetzt, wobei der Anwendungsschwerpunkt in der Phase der Langzeitsedierung > 72 Stunden (53% der Krankenhäuser) und im Beatmungswaning (59% der Krankenhäuser) lag. Daten einer Metaanalyse zeigen, dass die zusätzliche Verwendung von Dexmedetomidin kombiniert mit einem Opioid eine sichere und effektive Therapie darstellt, die den Verbrauch an Opioiden reduziert<sup>246</sup>.

## **Ketamin**

Ketamin wurde in deutschen Kliniken nur selten zur Analgosedierung eingesetzt<sup>84</sup> Analgosedierung <24h 15% der Kliniken; Analgosedierung 24-72h 26%; Analgosedierung >72h 20%; Beatmungswaning 4%. Ketamin ist ein stark analgetisch, aber nur schwach hypnotisch wirksames Anästhetikum. Der Vorteil des Ketamins besteht darin, dass Spontanatmung und Schutzreflexe nur gering eingeschränkt werden, jedoch kommt es unter Ketaminmonotherapie häufig zu unangenehmen Traumerlebnissen oder deliranten Erregungen. Daher ist eine Kombination mit Propofol oder Benzodiazepinen dringend erforderlich. Ein weiterer Vorteil des Einsatzes von Ketamin ist die Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs bei nur milden bis fehlenden Nebenwirkungen mit fraglicher Reduktion der opioidbedingten Nebenwirkungen, wie die postoperative Übelkeit und Erbrechen<sup>247; 248</sup>. Nach kardiopulmonalem Bypass in der Kardiochirurgie verminderte die Gabe von Ketamin zur Narkoseeinleitung das postoperative Delir<sup>249</sup>.

Durch die Aktivierung zentraler sympathischer Areale führt Ketamin in höherer Dosierung (> 5 mg/kg/h) zu einem Anstieg des Drucks im Hoch- und Niederdrucksystem, der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und auch des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, was seinen Einsatz bei kritisch kranken insbesondere kardial stark eingeschränkten Patienten limitiert. Die bronchodilatatorische Komponente von Ketamin macht es zu einem im intensivmedizinischen Bereich für die Analgesie bei Patienten mit Bronchokonstriktion interessanten Medikament.

### **Nicht-Opioid-Analgetika**

In Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation können unter strenger Nutzen-Risikobewertung alternativ oder ergänzend zur Opioidtherapie auch Nicht-Opioid-Analgetika appliziert werden<sup>142</sup>. NSAIDs verwandten laut Umfrage von Martin J et al.<sup>84</sup> 24 Prozent der deutschen Kliniken zur Kurzzeitanalgesie bis 24 Stunden. Eine Indikation für Nicht-Opioid-Analgetika im Analgesieintervall zwischen 24 und 72 Stunden sahen durchschnittlich 17 Prozent, in der Langzeitanalgesie > 72 Stunden 10 Prozent aller Kliniken. Im Rahmen der Weaningphase setzten 19 Prozent der Kliniken regelmäßig Nicht-Opioid-Analgetika ein. Grundsätzlich verwandten Universitätskliniken in allen Analgosedierungsphasen signifikant häufiger Nicht-Opioid-Analgetika als allgemeine Krankenhäuser<sup>207</sup>. Die Vorteile des Einsatzes von Nicht-Opioid-Analgetika bestehen im opioidsparenden Effekt und damit der Reduktion der Ileusgefahr, dem verminderten Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, der geringeren Atemdepression und der weniger beeinträchtigten Bewusstseinslage, sowie der Fiebersenkung bei speziellen Patientenkollektiven<sup>250,242,251</sup>. Risiken liegen in einer verspäteten Behandlung, durch Maskierung von Fieber und potentiell erhöhten Thrombembolieraten in speziellen Patientenkollektiven<sup>239-241</sup>. Im intensivmedizinischen Bereich kommen vorrangig nicht saure antipyretische Analgetika (Paracetamol, Metamizol) oder bei nicht kardiovaskulär vorerkrankten Patienten Coxibe (Parecoxib) zur Anwendung, da ihre gastrointestinale Toxizität geringer ist als die der sauren antipyretischen Analgetika. Eine neben der Schmerzreduktion intensivmedizinisch oft erwünschte weitere Wirkung der genannten Medikamente besteht in der Fiebersenkung. Im Rahmen einer Testung des antipyretischen Effektes von Metamizol versus Paracetamol konnten Cruz P et al.<sup>252</sup> feststellen, dass es sich um effektive Antipyretika handelt, die jedoch unerwünschte hämodynamische Wirkungen, wie die Blutdrucksenkung, verursachen können, die insbesondere von ITS-Patienten schlecht toleriert werden. Die kontinuierliche i.v.-Applikation von Metamizol mittels Perfusor kann die kreislaufdepressiven Effekte reduzieren. NSAIDs können zur renalen Vasokonstriktion beitragen und bei Patienten mit Hypovolämie oder anderen Risikofaktoren eine renale Dysfunktion begünstigen. Auch bei Coxiben muss Hypovolämie unbedingt vermieden werden, da es sonst zur Entwicklung einer renalen Dysfunktion kommen kann<sup>253</sup>. Zu beachten ist, dass beim Intensivpatienten neben der gastrointestinalen Toxizität häufig Kontraindikationen für die Gabe von NSAID bestehen (eingeschränkte Nierenfunktion, Hypovolämie oder Vasopressorgabe). Coxibe

(Parecoxib) dürfen nur zur Anwendung bei nicht kardiovaskulär vorerkrankten Patienten kommen (Press release 22.10.2004: EMEA to review COX-2 inhibitors). Außerdem sollte beachtet werden, dass - wenn auch die gastrointestinale Toxizität von Coxiben geringer als bei NSAID ist -, die anderen Kontraindikationen (reduzierte Kreatininclearance, Hypovolämie und Katecholamintherapie) bestehen bleiben. Die Gabe von Coxiben ist daher bei Intensivpatienten unter Kenntnis der Studienergebnisse zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen äußerst kritisch zu bewerten und sollte nur nach dokumentierter Güterabwägung erfolgen.

### **Zusammenfassung Therapie der Analgesie bei Erwachsenen**

Grundsätzlich empfiehlt sich zur Optimierung der analgetischen Therapie bei kritisch kranken längerfristig intensivtherapeutisch behandlungsbedürftigen Patienten die Anwendung eines bedarfsadaptierten Konzeptes<sup>254</sup>. Unerlässliche Voraussetzung dafür ist das routinemäßige Monitoring der individuellen Schmerzsituation des Patienten mit nachfolgender Festlegung des Therapiezieles, sowie die regelmäßige Überprüfung des Therapieerfolges. Dies sollte mindestens 8-stündlich bzw. zusätzlich nach jeder Umstellung oder Dosisänderung der analgetischen Medikation erfolgen. Im Rahmen der Initialphase der Therapie empfiehlt sich dabei eine kontinuierliche i.v. Applikation der Opiode, um das Schmerzniveau konstant im gewünschten Zielbereich zu halten, mit einer Bedarfsadaptation an spezielle Situationen (z.B. schmerzhafte Manipulationen) mittels Bolusgaben. Bei kooperativen Patienten in späteren Therapiephasen empfiehlt sich eine bedarfsadaptierte Schmerzmedikation durch das Pflegepersonal und, wenn möglich, eine patientenkontrollierte Analgesie z.B. mittels PCA-Pumpe. Im Rahmen der Rehabilitationsphase sollten wenn möglich Alternativen zur parenteralen Schmerztherapie Anwendung finden. Opioidsparende Effekte sollten grundsätzlich Bestandteil des schmerztherapeutischen Konzeptes sein. Eine Kombination mit Regionalverfahren, insbesondere der epiduralen Analgesie, sollte zu jedem Zeitpunkt in die Überlegungen zur adäquaten Schmerztherapie einbezogen, und wenn nicht kontraindiziert, durchgeführt werden. Neben dem analgetischen Effekt ist vor allem die Sympathikolyse und die Möglichkeit der früheren postoperativen Ernährung von Bedeutung<sup>236</sup>. Der Einsatz adjuvanter Substanzen wie alpha-2-Agonisten, Ketamin sowie die Anwendung von Nicht-Opioid-Analgetika sollte insbesondere unter dem Aspekt der positiven Effekte einer Opioidesparung Berücksichtigung finden.

Insbesondere bei den im Rahmen der Langzeittherapie eingesetzten Opioiden müssen auch

therapiebedingte Nebenwirkungen (z.B. Obstipationen) überwacht und ggf. behandelt werden. Zur Senkung der Ileusinzidenz kann, falls eine opioidsparende Therapie nicht möglich ist, gegenwärtig die enterale Applikation von Naloxon (4 x 8 mg) empfohlen werden.



**Sedierung**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>                                   | <b>GoR</b> |
|--|--|------------|
| 5.c.1<br>Bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten soll ein RASS von 0 / - 1 angestrebt werden <sup>40,129</sup> .   | [40] 1b<br>[129]1b                           | A          |
| 5.c.2<br>Eine Sedierung soll nicht regelhaft bei jedem Patienten erfolgen, sondern ist speziellen Situationen/Indikationen (zum Beispiel bei erhöhtem intrakraniell Druck) vorbehalten <sup>129,40</sup> .                     | [40] 1b<br>[129]1b                           | A          |
| 5.c.3<br>Die Auswahl der Sedativa soll folgende Aspekte berücksichtigen:<br>1) spezifische Indikation und individuelles Sedierungsziel;<br>2) die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik<br><i>up-grading: klinische Relevanz</i> | 5  | A          |
| 5.c.4<br>Zur Sedierung von intensivmedizinisch-behandelten Patienten sollen gut steuerbare Sedativa bevorzugt eingesetzt werden <sup>48,255-261</sup> .  | [48] 2b<br>[255-259]1b<br>[260]2b<br>[261]1a | A          |

Neue Studien belegen, dass die messbare Sedierung von intensivpflichtigen Patienten wann immer möglich vermieden werden sollte, da sie Heilverlauf und Behandlungsergebnis negativ beeinflusst: Eine tiefe Sedierung ist mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer, sowie Intensiv- und Krankenhausverweildauer verknüpft<sup>22,38,262,263</sup>.

Mehr als 75 Prozent aller kontrolliert oder assistiert beatmeten Patienten erhalten allerdings eine Therapie mit Substanzen mit sedierendem Haupt- und/oder Nebenwirkungsprofil<sup>213,129,264,265,266</sup>.

Außerhalb spezieller Indikationen, sollte das Ziel trotz der Applikation solcher Substanzen ein wacher, kooperativer Patient sein, der die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut toleriert (RASS 0/-1). Grundlage ist die suffiziente Analgesie, die von einer möglichst spezifischen Therapie von Symptomen, wie Halluzinationen, Stress und Angst begleitet wird<sup>267,44,268</sup>.

Patienten bedürfen keiner Aufwachversuche, wenn keine Sedierung durchgeführt wird. Zwar konnten Ely und Kollegen früher zeigen, dass ein protokollbasierter Spontanatmungsversuch mit definierten Abbruchkriterien einer individuellen ärztlichen Festlegung, ob ein Patient vom

Respirator entwöhnt werden kann, überlegen ist<sup>269</sup> und protokollbasierte Aufwachversuche die Beatmungsdauer, die beatmungsassoziierte Komplikationsrate, sowie die Mortalität reduzieren konnten<sup>129,40</sup>. Allerdings zeigen neuere Studien, dass ein protokollbasiertes Sedierungsregime, welches einen möglichst wachen oder leicht sedierten Patienten anstrebt, keinen Nachteil gegenüber einem Aufwachversuch hat. Diese, sogenannten „DSI“ (Daily Sedation Interruption) sind nach jetziger Evidenzlage allenfalls bei tiefer Sedierung indiziert und können keine Wachheit ersetzen<sup>138,139</sup>.

Eine tiefe Sedierung dagegen ist nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten<sup>129,40</sup> (z.B. chirurgische Indikationen, oder Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bei drohender Hypoxie). Ist eine tiefe Sedierung indiziert, so ist die Steuerbarkeit der Sedativa besonders wichtig, damit nach Wegfall der Indikation Patienten möglichst rasch wieder beurteilbar, wach und kooperativ sind. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verwendeten Sedativa sind beim intensivmedizinisch behandelten Patienten häufig verändert. Krankheitsbedingte Faktoren, wie Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion und eine Vielzahl gleichzeitig verabreichter Medikamente, die über ähnliche Wege metabolisiert werden, verändern die Steuerbarkeit von Substanzen<sup>203</sup>. Bei jüngeren Patienten stehen pharmakodynamische Effekte im Vordergrund, d.h. trotz steigender Plasmaspiegel treten reduzierte Wirkungen auf; bei älteren Patienten ist die Wirkdauer der einzelnen Medikamente - entsprechend ihrer kontextsensitiven Halbwertszeit - häufig verlängert und verändert<sup>146; 270, 271</sup>.

Befragungen zur Sedierungspraxis zeigen deutliche regionale Unterschiede: So erhielten z.B. 75 Prozent aller beatmeten Patienten in Großbritannien kontinuierlich ein Medikament zur Analgesie und Sedierung, während nur 30 Prozent der italienischen Patienten kontinuierlich sediert wurden. Des Weiteren finden sich in Bezug auf die zur Anwendung kommenden Medikamente deutliche Unterschiede. Während in Europa das mit 92% am häufigsten zur längerfristigen Sedierung > 72 Stunden eingesetzte Medikament Midazolam ist<sup>84</sup>, wurde im US-amerikanischen Bereich vornehmlich<sup>142</sup> Lorazepam zur Sedierung eingesetzt. Die US-amerikanische Leitlinie empfiehlt für die bevorzugte Anwendung von Nicht-Benzodiazepinen zur Sedierung, wobei das zur Verfügung stehende Substanzspektrum sich insbesondere zwischen Europa und dem Nordamerikanischen Bereich unterscheidet<sup>11</sup>.

Neben der geeigneten Medikamentenauswahl beeinflussen zahlreiche Faktoren die Sedierungspraxis. Dazu zählen die medizintechnische Ausrüstung, Motivation<sup>272; 93; 266; 273</sup> und das

Vorhandensein von Ressourcen, wie effektives Zeitmanagement und die personelle Besetzung der Intensivstation mit Fachpersonal<sup>272; 93 274; 275</sup>.

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

|  |                            |   |
|--|----------------------------|---|
| 5.d.1<br>Bei invasiv-beatmeten Patienten soll Propofol (off-label-use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung $<4\text{mg/kgKörpergewicht/h}$ ) erwogen werden <sup>276</sup> .                         | [276]<br>1a                | A |
| 5.d.2<br>Die inhalative Sedierung kann bei invasiv-beatmeten Patienten angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden <sup>277,278,279,280,281,282,283</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i> | [277]2b<br>[278-283]1b     | 0 |
| 5.d.3<br>Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS $\leq$ -2 eingesetzt werden <sup>284</sup> .<br><i>down-grading: Alternativen</i>  | [284]<br>1a                | 0 |
| 5.d.4<br>Wenn keine Kontraindikation vorliegt, soll nur bei Patienten mit Ist-RASS $\leq$ -2 ein täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch erfolgen <sup>138,139</sup> .  | [138]<br>1b<br>[139]<br>1a | A |

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

Für die tiefe Sedierung bieten sich Propofol, inhalative Anästhetika oder –unter Berücksichtigung der Steuerbarkeit und unter adäquatem Sedierungsmonitoring mit der Möglichkeit von Sedierungspausen –Midazolam an.

Wird Midazolam ohne strenges Monitoring verabreicht, besteht die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten. Daher sollte immer eine Bolusweise Applikation in Betracht gezogen werden und die Dosierung streng nach Sedierungsmonitoring gesteuert werden.

Alpha-2-Agonisten (Clonidin und Dexmedetomidin) sind in der Regel wegen der pharmakodynamischen Wirkung nicht geeignet, um eine noch tiefere Sedierung als einen RASS  $<$  -3

zu erreichen. Eine Sedierung bis zu einem RASS von -3 ist prinzipiell gemäß Herstellerangaben möglich, sodass bei entsprechender Indikation ein Einsatz bis zu diesem Sedierungsgrad erwogen werden kann.

### **Propofol**

Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen soll bevorzugt Propofol erwogen werden. Bei Patienten  $\geq 16$ J. soll zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden. Die Anwendungsdauer sollte maximal 7 Tage betragen. Eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter sollte durchgeführt werden<sup>285</sup>. Mit Propofol lässt sich eine Allgemeinanästhesie induzieren – es ist daher zum Erreichen jedes Sedierungsstadiums geeignet.

#### Dosierung und Zulassung

Propofol ist in Deutschland erst ab dem 17. Lebensjahr und für maximal 7 Tage zur Sedierung in intensivmedizinischen Bereich zugelassen<sup>285</sup>.

Nichtpublizierte Daten einer Studie an insgesamt 327 Kindern zeigten eine erhöhte Sterblichkeit unter Sedierung mit hochdosiertem Propofol gegenüber nicht mit Propofol sedierten Kindern. Die Daten sind nur unpräzise und nur unvollständig einsehbar auf der Internetseite der Federal Drug Association (FDA) ([http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/diprivan\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/diprivan_deardoc.pdf)). Auch bei Kindern sollte wie bei Erwachsenen eine kontinuierliche Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden, allerdings liegt die empfohlene Höchstdauer der Infusion bei 24h<sup>286</sup>.

Wegen der besonderen Gefährdungssituation darf Propofol nur von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden.

#### Klinischer Einsatz

Propofol besitzt eine sedativ-hypnotische, jedoch keine analgetische Wirkung. Propofol ist gut steuerbar und daher besonders zur kurz- und mittelfristigen Sedierung und im Rahmen der Weaningphase von der maschinellen Beatmung geeignet aufgrund der hohen Metabolisierungsrate und der über beliebige Applikationszeiten fast konstant kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit mit rascher Aufwachzeit und der Tatsache, dass es keine aktiven Metabolite bildet und kaum kumuliert<sup>287</sup>.

Die Dauer einer adäquaten Sedierung war länger mit Propofol im Vergleich zu Midazolam mit einer Effektivität der Sedierung von 60% bis 97% bei Propofol und 47% bis 95% bei Midazolam. Die Beatmungsdauer konnte bei Patienten mit mehr als 48h Beatmung und täglicher Sedierungspause um 2,6 Tage reduziert werden bei Sedierung mit Propofol verglichen mit Patienten, die eine intermittierende Lorazepam-Sedierung erhielten<sup>288</sup>. Ebenfalls erweist sich der Einsatz von Propofol günstig bei einer angestrebten Frühextubation. Durch dem Einsatz eines kombinierten Sedierungsregime mit Remifentanyl und Propofol, kann die Propofoldosis um bis zu 20% gesenkt werden und eine Verkürzung der Beatmungs- und Weaningzeiten, sowie der intensivstationären Behandlungsdauer erreicht werden<sup>219</sup>. Propofol ist nicht zur Induktion eines Tag/Nacht Rhythmus geeignet, sondern verschlechtert die Schlafarchitektur<sup>183</sup>.

#### Nebenwirkungen

Eine Dosisverminderung sollte erwogen werden, um die Gefahr der Entwicklung eines Propofol-Infusions-Syndroms zu reduzieren (mögliche Symptome: Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Rhabdomyolyse, schwere metabolische Azidose, akutes Nierenversagen)<sup>289,219</sup>. Zur frühzeitigen Erkennung eines Propofol-Infusions-Syndroms wird eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushalts (insbesondere des Laktat- und pH-Werts) und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter empfohlen<sup>219</sup>. Folgende Nebenwirkungen einer Propofoltherapie wurden im Vergleich zu einer Sedierung mit Midazolam signifikant häufiger berichtet, arterieller Blutdruckabfall durch peripheren Widerstandsverlust und ein Anstieg von Triglyceriden, Lipase und Amylase, da das Medikament als Fettemulsion vorliegt (ggf. Mitbilanzierung besonders bei Langzeitanwendung und Kontrolle der entsprechenden Laborparameter)<sup>290,142</sup>. Keine der Studien berichtete über eine Infektion in Zusammenhang mit einer Propofol-Gabe aufgrund der Kontaminationsgefahr der Propofol-Lösung<sup>284,291</sup>.

#### Anwendungsdaten

Propofol ist das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Medikament für die Kurzzeitsedierung bis 24 Stunden (83 Prozent der befragten Kliniken) und für den Weaningprozess von der maschinellen Beatmung (75 Prozent)<sup>84</sup>. Im Sedierungsintervall zwischen 24 und 72 Stunden erfolgte der Einsatz bei 67 Prozent und in der Phase über 72 Stunden bei 23 Prozent der Kliniken<sup>84</sup>.

## **Benzodiazepine**

Von den zur Verfügung stehenden Benzodiazepinen wird nach der Umfrage von Martin J et al.<sup>84</sup> in Deutschland im intensivstationären Bereich hauptsächlich Midazolam mit der vorrangigen Indikationsstellung der Langzeitsedierung (> 72 Stunden) eingesetzt (92 Prozent aller Kliniken). Die Anwendung von Midazolam zur Kurzzeitsedierung erfolgte 2006 bei 35 Prozent der Kliniken, dies ist eine signifikante Abnahme gegenüber 2002 von 11 Prozent. Zur mittellangen Sedierung (24 – 72 Stunden) wurde mit 62 Prozent signifikant seltener Midazolam verwendet als 4 Jahre zuvor (77 Prozent). Im Weaning erfolgte der Einsatz zu 32 Prozent<sup>84</sup>. Für eine indizierte Sedierungsdauer über 7 Tage kann Midazolam verwendet werden. Propofol weist bei der Langzeitsedierung keinen Vorteil bezüglich der Dauer der Entwöhnung vom Respirator gegenüber Midazolam auf<sup>261</sup>.

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral relaxierend sowie sedierend-hypnotisch. Sie besitzen eine große therapeutische Breite, bieten aber auch einen Ceiling-Effekt. Ein Abhängigkeitspotential besteht auch bei therapeutischen Dosierungen und führt zur Gefahr der Entwicklung einer Entzugssymptomatik. Benzodiazepine haben häufig aktive Metabolite mit längerer Halbwertszeit als die Grundsubstanz selbst, was die Kumulationsgefahr erhöht, insbesondere bei intensivmedizinisch Behandlungspflichtigen Patienten mit Organfunktionsstörungen<sup>270</sup>. Probleme in der praktischen Anwendung ergeben sich auch aus der Möglichkeit paradoxer Reaktionen, die vorrangig bei Kindern und älteren Patienten auftreten können, und der zum Teil erheblich verlängerten Wirkdauer im Alter (Diazepam – Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit bis 200% und Midazolam – Wirkungsverstärkung und Kumulation)<sup>203,142,292,273</sup>. Das Hauptkriterium für den bevorzugten Einsatz von Midazolam im europäischen Bereich ist dessen im Vergleich zu Lorazepam kürzere kontext-sensitive Halbwertszeit und die damit verbundene bessere Steuerbarkeit<sup>268</sup>. Bei jüngeren Erwachsenen mit einer Sedierungsdauer über 72 Stunden und beginnender Entzugssymptomatik können längerwirksame Benzodiazepine aufgrund des pharmakodynamischen Effekts gegeben werden<sup>292</sup>. Zu bevorzugen ist eine Co-Sedierung von Midazolam mit einem Opioid. Für die kontinuierliche Cosedierung von Midazolam und Fentanyl konnte gezeigt werden, dass sie einfacher und zielgenauer zu titrieren war als Midazolam allein ohne signifikanten Unterschied der Nebenwirkungen wie Ileus<sup>194</sup>.

Neuere Daten lassen vermuten, dass die diskontinuierliche Gabe der primär kontinuierlichen Gabe überlegen ist und die Steuerbarkeit verbessert. Grundsätzlich ist zu bemerken, dass die Evidenz

auf dem Gebiet der Benzodiazepine als inkonsistent bezeichnet werden kann<sup>244,293,294</sup>: Zwar zeigen Studien, dass Midazolam und Lorazepam unabhängige Risikofaktoren für ein Delir sind, allerdings sind die Aussagen widersprüchlich, wenn keine Übersedierung vorliegt<sup>8,72,244</sup>. Zusätzlich gibt es keine Evidenz für eine höhere Mortalität beim Einsatz von Benzodiazepinen, allerdings zeigt sich bei kontinuierlicher Applikation eine längere Beatmungsdauer, sowie eine verlängerte Intensiv- und Krankenhausverweildauer<sup>7,9,47,261,295-298</sup>.

Für Patienten mit Alkoholkrankheit und einem Delir (20-50% der ICU-Patienten) sind Benzodiazepine in Bezug auf Sicherheit und Effektivität vorteilhaft<sup>299</sup>.

Zusätzlich sei erwähnt, dass im intensivmedizinischen Bereich aus historischen Gründen bisher fast ausschließlich Midazolam und Lorazepam untersucht wurden. Ultrakurzwirksame Benzodiazepine (z.B. Remimazolam)<sup>300</sup> und Benzodiazepine mit alternativem Metabolisierungsweg und veränderter Pharmakodynamik (insbesondere einer stärkeren anxiolytischen Komponente (z.B. Lormetazepam<sup>301</sup>), könnten in Zukunft alternative Optionen darstellen.

### **Etomidate**

Etomidate soll zur Langzeitsedierung nicht verwendet werden<sup>213,302,289</sup>. Auch die Einmalgabe von Etomidate führt zu einer 24-48-stündigen signifikanten Suppression der Cortisolproduktion. Der Einsatz von Etomidate als Einleitungshypnotikum zur Intubation sollte auf Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz beschränkt bleiben<sup>303</sup>. Hier hat es die Vorteile einer guten hämodynamischen Stabilität, eines schnellen Wirkeintritts und einer geringen Atemdepression.

### **Nebenwirkungen**

Etomidate bewirkt eine Depression der Nebennierenrinden-Steroidsynthese durch Inhibition der 11beta-Hydroxylase<sup>303</sup>. Etomidate ist, wie bereits oben beschrieben, daher nur nach sorgfältiger Nutzenabwägung anzuwenden. Eine möglicherweise bereits vorbestehende Nebennierenrindeninsuffizienz, z.B. im Rahmen eines septischen Schocks, kann aggraviert werden<sup>304</sup>. Bereits eine Intubationsdosis Etomidate könnte durch die Suppression der Steroidsynthese das Outcome septischer Patienten verschlechtern<sup>304,302</sup>. Dagegen fand eine andere Studie mit 159 septischen Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem Einleitungshypnotikum und der Vasopressorgabe, sowie keinen Hinweis auf eine klinische Verschlechterung oder dem Nutzen einer Steroidgabe nach Intubation mit Etomidate<sup>289</sup>.



## Barbiturate

Barbiturate wirken hypnotisch und antikonvulsiv<sup>305</sup>. Ihre vorrangige Indikationsstellung liegt im neurochirurgischen und neurotraumatologischen Bereich, wenn eine Reduktion des Hirnstoffwechsels (CMRO<sub>2</sub>↓) durch Senkung des Sauerstoff- und Glukoseverbrauchs erzielt werden soll. Barbiturate besitzen einen hirndrucksenkenden Effekt (ICP↓), sie können jedoch auch schwere Hypotensionen auslösen mit Reduktion des cerebralen Blutflusses (CBF↓). Ihr hyperalgetischer Effekt macht in der Regel die Kombination mit einem Opioid erforderlich<sup>306</sup>. Thiopental ist ein kurzwirksames Barbiturat, jedoch kommt es bei kontinuierlicher Anwendung zur Akkumulation im Fettgewebe, daher sollte es nur zur Bolusgabe verwendet werden<sup>305</sup>. Pentobarbital ist ebenfalls kurz wirksam und hat den Vorteil, dass es zu weniger Akkumulation im Fettgewebe kommt als Thiopental, daher ist es besser geeignet zur kontinuierlichen i.v. Applikation. Phenobarbital ist lang wirksam und daher am ehesten zur antikonvulsiven Therapie einzusetzen.

Generell werden Barbiturate nur selten zur kontinuierlichen Sedierung eingesetzt. Aufgrund der langen (effektiven) Halbwertszeit sind sie schwer zu titrieren und daher nicht zur routinemäßigen Sedierung von insbesondere neurochirurgischen Patienten zu empfehlen, da die neurologische Beurteilbarkeit erschwert wird (siehe auch Kapitel Spezielle Patientengruppen).

## Inhalative Sedierung

Patienten, die über Trachealtubus oder Tracheostoma beatmet werden, können alternativ zur intravenösen Sedierung können auch inhalativ sediert werden. Die inhalative Sedierung erfolgt durch Inhalationsanästhetika, wie sie als Hypnotikum im Rahmen einer Operation eingesetzt werden, allerdings in niedrigerer Dosierung.

Off-label use:

Inhalationsanästhetika sind zur Anwendung im Rahmen einer Anästhesie zugelassen. Eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer wird nicht angegeben. Allerdings ist die inhalative Sedierung von Intensivpatienten als eine andere Indikation anzusehen; der Einsatz volatiler Anästhetika zur Sedierung einen off-label-use dar. (Fachinformation). Daraus folgt: Hämodynamik,

Beatmungsparameter, sowie Leber- und Nierenwerte sollten engmaschig überwacht werden. Die Indikation zur Sedierung muss täglich erneut überprüft werden. Bei Kindern handelt es sich bei dem Einsatz inhalativer Sedierung um einen Heilversuch.

#### Sicherheit:

Die Sicherheit insbesondere von Isofluran zur Langzeitsedierung (> 1 Woche) ist in der wissenschaftlichen Literatur hinreichend gut dokumentiert:

In der Literatur finden sich über die letzten 25 Jahre zahlreiche befürwortende Fallberichte und Fallserien, die insgesamt mehr als 75 Patientenverläufe beschreiben. Mittlerweile gibt es 8 publizierte RCTs<sup>277,278,279,280,281,282,283,307</sup>, davon 7 von hoher wissenschaftlicher Qualität, mit etwa 200 inhalativ sedierten Patienten. Neue RCTs belegen die Sicherheit beim Einsatz inhalativer Sedativa zur postoperativen Sedierung von kardiochirurgischen Patienten<sup>308,309,310</sup>.

Darüber hinaus wurden in publizierten Studien (keine RCTs) mit speziellen Fragestellungen über 300 weitere Patienten inhalativ sediert, zum Teil über mehrere Wochen<sup>311,312,313</sup>. Demnach gibt es in der Fachliteratur über 500 publizierte Fälle inhalativ sedierter Patienten, davon die meisten mit Isofluran. Nach Publikationslage wird die inhalative Sedierung seit über 25 Jahren in vielen, geographisch weit gestreuten Zentren in mindestens 12 Ländern praktiziert (USA, Kanada, Mexiko, Australien, Japan, Ägypten, Schweden, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien). Während und nach Isofluransedierung wurden keine nennenswerten, schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben. Mittlerweile werden inhalative Sedative sogar bei Patienten mit möglichem ICP-Anstieg (zum Beispiel während einer intrakraniellen Tumorenukleation) unter kontinuierlichem CPP-Monitoring eingesetzt<sup>314,315</sup>.

#### Vorteile:

##### *Bessere Steuerbarkeit*

Inhalative Sedierung ist besser steuerbar als intravenöse Sedierungsregimes, d.h. sie erlaubt eine raschere Anpassung der gewünschten Sedierungstiefe. So fanden Kong et al., dass die Sedierungstiefe unter Isofluransedierung häufiger im Zielbereich lag als unter Midazolamsedierung<sup>316</sup>. Das Monitoring der endtidalen Konzentration kann helfen, die korrekte Funktion der Applikationstechnik zu überprüfen und excessive Dosierungen (Übersedierung) auf einen Blick zu erkennen und zu vermeiden.

*Kürzere, vorhersagbare Aufwachzeiten*

In sieben RCTs konnten deutlich kürzere Aufwachzeiten nach inhalativer versus intravenöser Sedierung belegt werden<sup>316,279,307</sup>. Auch war die Spannweite der Aufwachzeiten nach inhalativer Sedierung wesentlich enger, so dass die Patienten in einem engen Zeitfenster aufwachten und z.B. extubiert werden konnten.

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

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>                    | <b>GoR</b> |
|---|-------------------------------|------------|
| 5.e.1<br>Zur Stressreduzierung und vegetativer Dämpfung intensivmedizinisch-behandelter erwachsener Patienten sollten Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden. <sup>245,294,317</sup><br><i>down-grading: auch nicht-pharmakologische Maßnahmen relevant, Ursachen von Stress reduzieren/behandeln</i>  | [245]1b<br>[294]1b<br>[317]1b | B          |
| 5.e.2<br>Zur symptomorientierten Agitationsbehandlung und Anxiolyse intensivmedizinisch-behandelter Patienten sollte titriert zu einem Ziel-RASS 0/-1 die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen erwogen werden <sup>261</sup> .<br><i>down-grading: Ursachen der Agitation behandeln, inconsistent evidence, Indikation</i>  | [261]1a                       | B          |
| 5.e.3<br>Die Behandlung von psychotischen Symptomen (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen <sup>318</sup> .  | [318]1a                       | A          |
| 5.e.4<br>Ein Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten angestrebt werden, wobei medikamentöse <sup>60</sup> und nicht-medikamentöse <sup>319</sup> Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm <sup>57</sup> und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten.<br><i>down-grading: Durchführbarkeit/Kosten</i> | [60]1b<br>[319]3b<br>[57]1b   | B          |

**Alpha2-Adrenozeptoragonisten**

Wie die Umfrage von Martin J et al.<sup>84</sup> zeigte, fand sich auf nahezu allen deutschen Intensivstationen eine verbreitete Anwendung von Clonidin als adjuvante Substanz in allen Sedierungsphasen. Clonidin wurde von 34 Prozent der Kliniken in der Sedierungsphase bis 24 Stunden, von 50 Prozent bei Sedierung zwischen 24 und 72 Stunden und von 53 Prozent bei Langzeitsedierung > 72 Stunden eingesetzt. Im Rahmen des Weaningprozesses vom Respirator nutzten 59 Prozent der deutschen Kliniken Clonidin.

Die Relevanz der Alpha2-Adrenozeptoragonisten hat in den letzten Jahren sowohl unter klinischen als auch ökonomischen Aspekten zugenommen. Klinisch zeichnen sich diese Substanzen vorrangig

durch eine analgosedative, anxiolytische und antihypertensive Wirkung aus. Der Sympathikotonus wird gesenkt. Clonidin kann bei folgenden Indikationsstellungen eingesetzt werden: Basissedierung (insbesondere bei hypertensiven Intensivpatienten), Therapie sympathikoadrenerg-stimulierter und paradoxer Aufwachreaktionen, Prophylaxe und Behandlung von Entzugssyndromen nach Langzeitsedierung oder bei vorbestehendem Alkoholkrankheit, sowie Reduktion des postoperativen Shiverings. Eine adjuvante Therapie mit Alpha2-Adrenozeptoragonisten kann eine Dosisreduktion von Sedativa und Analgetika induzieren und damit deren Nebenwirkungen (z.B. Atemdepression durch Opioide und Benzodiazepine) reduzieren sowie zu einer Einsparung teurer Medikamente führen<sup>320,321,322,323,324</sup>.

Alpha-2 Adrenorezeptoragonisten (A2A) binden vornehmlich an präsynaptische Alpha-2 Rezeptoren und verhindern so die Noradrenalinausschüttung an diesen. In Deutschland sind neben dem Clonidin in der Zwischenzeit auch der alpha-2-affinere A2A Dexmedetomidin verfügbar<sup>7,317,325,326,72,327,328</sup>. Zu Clonidin besteht bereits in der 2010 publizierten Leitlinie eine Empfehlung zur Anwendung in allen Phasen der intensivmedizinischen Therapie als Co-Analgetikum<sup>325</sup>. Neben der co-analgetischen Wirkung besitzen A2A zusätzlich antihypertensive, negativ-chronotrope und sedierende Wirkung.

Dexmedetomidin hat im Vergleich zu Clonidin ein anderes pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil. Insbesondere zeichnet er sich durch eine kürzere Halbwertszeit aus. In Studien zeigt Dexmedetomidin eine geringere Delirinzidenz im Vergleich zu Midazolam.<sup>7</sup> Dieser Effekt ist für Clonidin bisher nur im Alkoholentzugsdelir gezeigt.<sup>326</sup> In klinischen Untersuchungen zeigt Dexmedetomidin überdies eine erhöhte Kooperativität von Patienten im Vergleich zu Midazolam und Propofol.<sup>329</sup> Dies lässt sich durch tierexperimentelle Studien erklären, indem die sedierende Wirkung nicht, wie zum Beispiel bei Benzodiazepinen, über GABA-agonistische Wirkung im Cortex, sondern über eine Hemmung der Noradrenalinausschüttung im Locus coeruleus vermittelt wird und so dem Non-REM-Schlaf ähnelt<sup>328</sup>. Letztendlich ist die Sedierungstiefe über A2A-Agonisten limitiert und Patienten bleiben erweckbar (RASS  $\geq$ -3). Eine tiefe (auch akzidentell tiefe) Sedierung (RASS -4/-5) ist generell nicht möglich. In einer Subgruppenanalyse konnte im Vergleich zum langwirksamen Benzodiazepin Lorazepam eine geringere Sterblichkeit bei Dexmedetomidin-behandelten Patienten gezeigt werden<sup>330</sup>.

Unerwünschte Wirkungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System: A2A führen typischerweise zu einer Blutdrucksenkung, haben eine negativ chronotrope und inotrope Wirkung

wobei sich eine verbesserte myokardiale Endo-Epikardratio bei der Nutzung von A2A zeigt. Initial kommt es gelegentlich zu einem kurzen Blutdruckanstieg. Alle unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig, sodass sie in der Regel durch eine Dosisreduktion beherrscht werden können. Es kann die Applikation von Orciprenalin beim Auftreten einer Bradykardie notwendig sein. Atropin sollte wegen der anticholinergen Wirkung vermieden werden<sup>331</sup>. Dexmedetomidin ist im Gegensatz zur USA in Deutschland nur als kontinuierliche Infusion zugelassen, da unter Bolusgaben ebenfalls eine erhöhte Nebenwirkungsrate auftritt.

Im Vergleich von Clonidin und Dexmedetomidin<sup>332</sup> über mindestens 12h zur tiefen Kurzzeitsedierung bei mechanischer Beatmung mit einem Ramsay-Score von 3-4 zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Regimen in Bezug auf die Sedierung, allerdings wurde bei Clonidin häufiger ein Rescue-Sedativum (Diazepam) erforderlich, um bei der tiefen Sedierung das Sedierungsziel oder hämodynamische Stabilität zu erreichen. Allerdings ist in der Studie kritisch anzumerken, dass die hämodynamisch Stabilisierung unter tiefer Sedierung auch über kreislaufwirksame Medikamente und nicht über zusätzliche Sedativa hätte erreicht werden können.

### **Benzodiazepine**

Benzodiazepine wirken am  $\gamma$ -Aminobutyrsäurerezeptor (GABA-A) und vermitteln über verschiedene Untereinheiten anxiolytische, amnestische, sedierende und anti-krampfbremsende Wirkungen<sup>11,333,334</sup>.

Im Rahmen der symptomorientierten Therapie sollen insbesondere anxiolytische Wirkungen von Benzodiazepinen genutzt werden ohne die Substanzen soweit aufzudosieren, dass es zu einer akzidentellen Übersedierung kommt. Diese Übersedierung ist insbesondere bei prolongierter, kontinuierlicher Applikation typisch. Das am häufigsten in Deutschland verwendete Benzodiazepin im Rahmen der Intensivmedizin ist Midazolam, das über eine im Cytochrom P450 System zunächst hydroxyliert wird, um dann in einem zweiten Schritt mit Glucuronsäure konjugiert über die Galle ausgeschieden zu werden. Abgesehen von seltenen Erkrankungen (z.B. hereditäre UDP-Glucuronyltransferasemangel, M. Crigler-Najjar) ist der 2. Metabolisierungsschritt fast nicht sättigbar, wohingegen die Hydroxylierung einen Engpass der Metabolisierung darstellen kann, insbesondere, wenn mehrere Arzneistoffe verabreicht werden, die diesen Metabolisierungsweg einschlagen. Das Verteilungsvolumen von Midazolam ist unter den Benzodiazepinen relativ groß

und es akkumuliert im Fettgewebe. Trotz schnellem Wirkungseintritt ist so eine erhebliche Akkumulation möglich, die eine Wirkverlängerung um das Vielfache der eigentlichen Halbwertszeit bedingen kann.

Der Effekt der unterschiedlichen Applikationsarten (kontinuierlich vs. bolusgesteuert) ist ein potentieller Erklärungsansatz für die inkonsistente Evidenzlage. Der Einsatz von Benzodiazepinen als symptomorientierte, anxiolytische Behandlung setzt voraus, dass andere Symptome adäquat behandelt sind (Schmerz, psychotische Symptome), um eine Überdosierung und letztendlich eine Maskierung der Symptome zu verhindern. Patienten mit Alkoholkrankheit und Delir sollten weiterhin primär Benzodiazepine erhalten<sup>326,335</sup>.

### **Ketamin**

Ketamin wird auf deutschen Intensivstationen, wie die Umfrage von Martin J et al.<sup>84</sup> zeigt, vorzugsweise adjuvant zur Sedierung eingesetzt mit Schwerpunkt in den Sedierungsphasen 24 bis 72 Stunden (26% aller Kliniken) und größer 72 Stunden (20% aller Kliniken). Die Anwendung zur Kurzzeitsedierung < 24 Stunden erfolgte nur bei 15%, die regelmäßige Anwendung in der Weaningphase nur bei 4% der befragten Kliniken.

Ketamin wirkt dosisabhängig in subanästhetischer Dosis ausschließlich analgetisch, eine höhere Dosierung bewirkt eine Somnolenz bis dissoziative Anästhesie. Aufgrund der psychomimetischen Wirkung kann die Kombination mit einem Benzodiazepin erforderlich werden. Die vorrangigen Indikationen zum Einsatz von Ketamin sind die Analgosedierung bei Patienten mit Bronchospasmus (z.B. Asthmapatienten) und die Beatmung von Patienten mit hypotensiver Kreislaufsituation aus nichtkardiogener Ursache<sup>199</sup>.

Ketamin kann inzwischen auch bei intubierten und beatmeten Patienten mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann, wenn der  $p_a\text{CO}_2$  durch Modifikation der Beatmungsparameter konstant gehalten wird<sup>336,337,338,339,340</sup>.

### **Tag-Nacht-Rhythmus**

Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen nicht tief sedierten Patienten angestrebt werden, wobei primär nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die Verbesserung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten<sup>341,342,319</sup>.

Die Erzielung eines möglichst normalen Tag-Nacht-Rhythmus ist von erheblicher Bedeutung für intensivstationär behandlungspflichtige Patienten<sup>180</sup>. Schlaf ist entscheidend für die Erholung von Erkrankungen und beeinflusst Wundheilung und zelluläre Immunfunktion positiv. Schlafentzug wird als entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs angesehen bei kritisch kranken Patienten. Die Umgebungsbedingungen der Intensivstationen, die diagnostisch, pflegerisch oder therapeutisch erforderlichen Maßnahmen (z.B. Monitoring, Mobilisierung, Lagerungswechsel, endotracheales Absaugen) und die verabreichten Sedativa bewirken zum Teil erheblich von der Norm abweichende Schlafzyklen und Schlafmuster<sup>146,142</sup>. So konnte gezeigt werden, dass 40–50% der Schlafphasen bei intensivstationären Patienten tagsüber beobachtet wurden<sup>343</sup>. Rundshagen I et al.<sup>343</sup> erfassten die Häufigkeit des Erinnerungsvermögens und des Auftretens von Alpträumen oder Halluzinationen bei Patienten, die während ihrer intensivstationären Behandlungsdauer analgosediert wurden, und konnten feststellen, dass Patienten, deren Behandlung auf der Intensivstation länger als 24 Stunden erfolgte, sich häufig an Träume und Halluzinationen erinnern konnten. Auch Pochard F et al.<sup>344</sup> ermittelten bei der Evaluierung des psychischen Status von Patienten nach Respiratortherapie, dass mit steigender Behandlungsdauer häufig über zunehmende Schlafstörungen berichtet wurde. Umfrageergebnisse aus Deutschland zeigten, dass die Relevanz der Schlafproblematik allgemein bekannt war, da im Durchschnitt 81 Prozent der allgemeinen Kliniken und 93 Prozent der Universitätskliniken versuchten, bei den Patienten auf ihren Intensivstationen einen normalen Tag-Nacht-Rhythmus zu erreichen<sup>143</sup>. Eine steigende Schlafqualität kann helfen, den normalen Tag-Nacht-Rhythmus wiederherzustellen<sup>345</sup>. Im Rahmen der amerikanischen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung bei kritisch kranken Patienten wird empfohlen, vor dem Einsatz von Medikamenten zur Schlafinduktion zunächst nichtpharmakologische Strategien wie Schaffung ruhigerer Umgebungsbedingungen, Einsatz von Entspannungstechniken, Musiktherapie und Massage anzuwenden<sup>142</sup>. Insbesondere im Bezug auf die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Lärm- und Lichtreduktion, Beschränkung der erforderlichen Maßnahmen auf das medizinisch Notwendige zu begrenzen) tragen Ärzte und Pflegepersonal eine hohe Verantwortung. So wurde die Unterhaltung des Personals als eines der störendsten Umweltgeräusche empfunden.

Als pharmakologische Intervention zur Rerhythmisierung des Tag-Nacht-Rhythmus wird aktuell Melatonin in einer RCT zur Schlafförderung bei intensivmedizinischen Patienten untersucht<sup>346</sup>.



Pharmakologisch konnte Melatonin/Melatonin-Analoga bereits erfolgreich zur Delirbehandlung bei intensivmedizinischen und post-chirurgischen Patienten angewendet werden<sup>60,347</sup>.

## Therapie des Delirs

| Empfehlung   | LoE              | GoR |
|--|------------------|-----|
| 5.f.1<br>Eine symptomorientierte Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden <sup>59</sup> .  | [59] 1b          | A   |
| 5.f.2<br>Bei der Behandlung des Delirs kann niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen <sup>318</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i>  | [318]<br>1a      | 0   |
| 5.f.3<br>Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromem ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten) <sup>348</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i> | [348]<br>1b      | B   |
| 5.f.4<br>Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden <sup>7,349</sup> .  | [7]1b<br>[349]1b | A   |

Ein Delir sollte vermieden werden<sup>350</sup>, falls es auftritt, muss es zeitnah behandelt werden<sup>104,351</sup>.

Zur symptomorientierten Therapie des Delirs können die folgenden Substanzen empfohlen werden<sup>326,323,352</sup>.

- Agitation: bei fluktuierender Symptomatik Medikamente mit kurzer kontext-sensitiver Halbwertszeit (z.B. Propofol oder kurzwirksame Benzodiazepine), add on: Alpha-2-Agonisten
- im Alkoholentzugsdelir<sup>353</sup>: langwirksame Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Lorazepam)
- Vegetative Symptomatik: Alpha-2-Agonisten, ggf. Betablocker
- Produktiv-psychotische Symptome: Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin

Bei Delirformen akuter Genese ohne chronische Anamnese wie bei Alkoholkrankheit ist der Einsatz von mittellangwirksamen Benzodiazepinen wie Lorazepam kritisch zu sehen, da sie eine delirogene Potenz haben<sup>8</sup>. Zur Therapie des hypoaktiven Delirs gibt es keine Studien an Intensivpatienten; im Prinzip können sowohl Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin bei hypo- und hyperaktiven Delirformen eingesetzt werden<sup>352</sup>. Die Evidenzlage zur Applikation von Haloperidol als

Delirtherapie ist nicht konsistent: So zeigt sich in einer großen RCT kein Effekt von oralem Haloperidol oder Ziprasidon im Vergleich zu Placebo in einer Hochrisikogruppe<sup>349</sup>. Eine andere RCT zeigt keine Reduktion der Delirdauer, aber: in der Haloperidol-Gruppe mehr Übersedierung unter einer hoch-dosierten Gabe von 3x2,5 mg/d<sup>354</sup>. Die kürzlich publizierte Studie von Pisani et al., hat bei zwei Dritteln der Patienten Tagesdosen von über 6 mg angegeben, was einer eindeutigen Überdosierung im geriatrischen Patientenkollektiv entspricht<sup>355</sup>, wobei jedes mg Haloperidol mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Delir am nächsten Tag assoziiert war, so dass Patienten bei einer Indikation für Haloperidol symptomorientiert titriert behandelt werden sollten.

Die Gabe von Haloperidol in niedriger Dosierung wird weiterhin bei produktiv-psychotischen Symptomen empfohlen, nicht aber standardmäßig bei allen deliranten Patienten. Neben Haloperidol kommen auch atypische Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin in Frage. In einer *Case series* wurde unter Quetiapin (ggf. durch Haloperidol supportiert) eine verkürzte Dauer eines Delirs in erwachsenen, intensivpflichtigen Patienten beschrieben<sup>356</sup>. Vorteil von Haloperidol ist die mögliche parenterale Gabe. Bei der Anwendung von Haloperidol können bei Prädisposition mit verlängerter QTc-Zeit Herzrhythmusstörungen in Form von „Torsade-de-Pointes-Tachykardien“ auftreten. Eine Evaluation der Risikokonstellation ist entsprechend obligat und eine möglichst kontinuierliche Überwachung der QTc Zeit zum empfehlen. Ebenfalls ist der Magnesiumspiegel der Patienten zu überwachen, um eine Hypomagnesiämie zu erkennen und zu therapieren.

Zusätzlich ist ein engmaschiges neurologisches Monitoring zur Erkennung von Frühdyskinesien und Akathisien zu empfehlen. Lonergan et al. haben in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effektivität und Nebenwirkungsraten von Haloperidol, Olanzapin und Risperidon verglichen<sup>352</sup>. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine niedrig dosierte Haloperidoltherapie eine vergleichbare Effektivität und Nebenwirkungsrate wie eine Therapie mit atypischen Neuroleptika aufweist. Im höheren Dosisbereich (>4,5 mg/Tag) sind in einer Untersuchung unter Haloperidol signifikant mehr extrapyramidale Nebenwirkungen aufgetreten als unter Olanzapin<sup>352</sup>.

**Entwöhnung von der Beatmung**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>                            | <b>GoR</b> |
|--|---------------------------------------|------------|
| 5.g.1<br>Weaning soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen, um die Komplikationen der Beatmung zu vermeiden, den Outcome zu verbessern und die intensivstationäre Behandlung zu verkürzen <sup>269,40</sup> . | [269]1b<br>[40] 1b                    | A          |
| 5.g.2<br>Für das Weaning soll ein Weaningprotokoll in Kombination mit einem Sedierungs-Protokoll (Sedierung gemäß S3-LL) angewendet werden.  | 1a <sup>293</sup><br>5 <sup>294</sup> | A          |

Das Prozedere des Weanings wird in der neuen S2k-Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ über die AWMF-Leitlinie (020/015) dargestellt<sup>357</sup>. Dieses Kapitel bezieht sich nur auf Maßnahmen, die im Kontext mit der vorliegenden Leitlinie stehen.

Weaning ist eine im ITS-Team abgestimmte Maßnahme, die dann beginnt, wenn der Patient die erforderlichen Kriterien erfüllt und die von der Einleitung des Beendens der maschinellen Beatmung bis hin zur Extubation bei suffizienter Spontanatmung mit dem dazu angepassten Regime der Analgosedierung reicht („Weaning beginnt mit er Beatmung“).

Um den Patienten nach Erreichen des Therapiezieles möglichst schnell zu extubieren, soll das Weaning zum frühest möglichen Zeitpunkt begonnen werden. Dies führt zu einer Vermeidung von Beatmungskomplikationen, einer Verkürzung des ICU-Aufenthaltes und somit zu einer Verbesserung des Outcomes<sup>269,137</sup>.

Das Management von Analgesie, Sedierung und Delirmanagement beeinflusst den Weaning-Prozess maßgeblich<sup>293</sup>. Der Stellenwert einer täglichen Sedierungsunterbrechung ist nach aktueller Evidenz neu zu bewerten, da Patienten grundsätzlich nicht sediert werden sollen und zu allen Zeiten der Behandlung, so auch zum Weaning, wach, orientiert und kooperativ sein sollen. Zur symptomorientierten Therapie siehe Empfehlungen der pharmakologischen Therapie (5.b.1 bis 5.b.7; 5.c.1 bis 5.c.4; 5.e.1 bis 5.e.4; 5.f.1 bis 5.f.4)

## 6) Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin

| Empfehlung  | LoE                           | GoR |
|---|-------------------------------|-----|
| 6.1<br>Vor der Anwendung regionaler Analgesieverfahren sollte für jeden einzelnen Patienten eine kritische und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, die täglich zu überprüfen ist.<br><i>up-grading: Sicherheit</i>  | 5                             | B   |
| 6.2<br>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 <sup>358,359</sup> sowie eine Reduktion pulmonaler Komplikationen und der systemischen Opiattherapie, eine Verbesserung der Darmmotilität durch Sympathikolyse, eine Verbesserung der Mobilisierbarkeit sowie Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer bewirken kann <sup>360</sup> . | [358]1a<br>[359]1b<br>[360]1a | A   |
| 6.3<br>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 <sup>236</sup> .  | [236]1a                       | B   |
| 6.4<br>Die technische Durchführung von rückenmarksnahen Regionalverfahren sollte atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist das Verfahren abubrechen und der Patient bzgl. möglicher Komplikationen intensiv zu überwachen <sup>78</sup> .<br><i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>   | [78] 5                        | B   |
| 6.5<br>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 <sup>78</sup> .<br><i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>   | [78] 5                        | A   |
| 6.6<br>Bei der Anwendung von rückenmarksnahen Regionalverfahren und bestehender Therapie mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenfunktionshemmern sollen die Zeitintervalle zur   | [361-362] 5                   | A   |

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Verabreichung antithrombotischer Substanzen entsprechend den Empfehlungen der DGAI eingehalten werden <sup>361,362</sup> .<br><i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>   |              |   |
| 6.7<br>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 <sup>363,364</sup> .<br><i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i> | [363-364] 2a | A |
| 6.8<br>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 rückenmarksnahe Regionalverfahren zur Anwendung kommen.<br><i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>   | 5            | A |
| 6.9<br>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 <sup>365</sup> .<br><i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>   | [365] 4      | B |

Der Einsatz von Regionalverfahren kann auch auf Intensivstationen sicher durchgeführt werden<sup>107</sup>. Während die von Merriman<sup>272</sup> durchgeführte Umfrage zur Sedierungspraxis auf britischen Intensivstationen erbrachte, dass lokale bzw. regionale Verfahren zur Analgesie nur selten genutzt wurden, zeigten Umfrageergebnisse späterer Jahre einen verbreiteten Einsatz regionalanalgesiologischer Verfahren – insbesondere der kontinuierlichen Epiduralanalgesie mittels Kathetertechnik – im Konzept der intensivmedizinischen Schmerztherapie. Im Rahmen einer Umfrage zum Management der Epiduralanalgesie auf 216 Intensivstationen in England (Rückantwortrate 159 Stationen = 75%) durch Low JH<sup>366</sup> konnte festgestellt werden, dass 89 Prozent Epiduralanästhesien zur Schmerztherapie nutzten. Bestätigt wird dies durch dänische Untersuchungen. Hier werden von 84 Prozent der Intensivstationen Regionalverfahren, meist epidurale Schmerzkatheter, eingesetzt<sup>204</sup>. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den Erfahrungen aus Deutschland. Martin J et al.<sup>84</sup> bestätigten auch hier einen hohen Anteil des

Einsatzes von Regionalverfahren zur Schmerztherapie auf Intensivstationen. Im Analgesieintervall bis 24 Stunden wurden von 72 Prozent aller Kliniken regelhaft Epiduralkatheter zur Schmerztherapie eingesetzt, periphere Blockaden wurden durchschnittlich von 24 Prozent aller Kliniken angewendet, damit ist der Anteil der peripheren Blockaden signifikant gegenüber 2002 gestiegen. Der Einsatz der Verfahren im Analgesieintervall zwischen 24 und 72 Stunden lag im Bezug auf die Epiduralkatheter bei 60 Prozent, im Bezug auf die peripheren Blockaden bei 13 Prozent. Bei einer Analgesie- und Sedierungsdauer über 72 Stunden stiegen die Epiduralanalgesie von 59 auf 74 Prozent, die periphere Blockaden von 13 auf 22 Prozent. Ein Einsatz der Epiduralanalgesie in der Weaningphase erfolgte zu 53 Prozent, während periphere Blockadetechniken hier nur zu 14 Prozent angewendet wurden.

Folgende regionale Anästhesie- und Analgesieverfahren kommen in der Intensivmedizin vorrangig zur Anwendung:

- Rückenmarksnahe Leitungsanästhesien/-analgesien, vorzugsweise die thorakale Katheter-epiduralanästhesie/-analgesie
- Periphere Leitungsanästhesie/-analgesie der oberen und unteren Extremitäten, ebenfalls bevorzugt als Kathetertechnik
- Andere Regionalanästhesie/-analgesieverfahren wie die Intercostal-Blockaden oder die Intrapleuralanalgesie entweder als „single shot“ oder als Kathetertechnik.

Grundsätzlich gilt, dass Regionale Katheter möglichst bei wachen, kooperativen Patienten angelegt werden sollen. Kontrovers wird der Einsatz von Regionalverfahren, insbesondere die Anlage von thorakalen oder lumbalen Epiduralkathetern, bei analgosedierten Patienten auf Intensivstationen diskutiert. Die Datenlage zur Anlage von Epiduralkathetern unter Analgosedierung auf der Intensivstation bietet zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf Grund der geringen Anzahl der publizierten Fälle keinen eindeutigen Hinweis auf die Überlegenheit dieser Maßnahme im intensivmedizinischen Verlauf und ermöglicht ebenfalls keine klaren Aussagen bzgl. der Risikoerhöhung der Inzidenzen von neurologischen Komplikationen<sup>367,368,369</sup>.

Die Vorteile der thorakalen epiduralen Schmerztherapie sind eine signifikante Senkung der Inzidenz der pulmonalen Morbidität<sup>360,201</sup>. Die Inzidenz der Pneumonie mit Periduralanalgesie

blieb bei ca. 8% in den letzten 35 Jahren, jedoch konnte die Inzidenz bei systemischer Analgesie gesenkt werden von 34% auf 12%<sup>201</sup>. Periduralanalgesie reduzierte die Notwendigkeit einer verlängerten Beatmung oder Reintubation, verbesserte die Lungenfunktion und Oxygenierung, erhöhte jedoch das Risiko für eine Hypotension, Harnverhalt und Juckreiz. Technisches Versagen trat in 7% der Fälle auf<sup>201</sup>.

Die Periduralanalgesie bietet eine verbesserte Schmerztherapie, insbesondere bei Lagerung des Patienten, dies konnte gezeigt werden bis zu 3. postoperativen Tag<sup>370</sup>. Das Auftreten von verlängerter postoperativer Beatmung, kardialen, thorakalen, gastrointestinalen und renalen Komplikationen war durch die Periduralanalgesie reduziert.

Bestätigung findet sich in den Untersuchungen von Major CP Jr et al.<sup>371</sup>, die retrospektiv über einen 1,5-jährigen Zeitraum 65 Patienten mit elektiver Aortenaneurysmchirurgie verglichen, die entweder mittels epiduralem Katheter (n=34) oder intravenöser Opiattherapie (n=31) behandelt wurden. Im Ergebnis zeigten sich eine Senkung der kardiopulmonalen Komplikationen, eine zügigere Mobilisierung und eine Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer zugunsten der Periduralkathetergruppe.

Ullman DA et al.<sup>372</sup> konnten bei Patienten mit schwerem Thoraxtrauma mit multiplen Rippenfrakturen durch die Anwendung der epiduralen Katheteranalgesie eine deutliche Reduzierung von Beatmungs- und intensivstationärer Behandlungsdauer, sowie eine verkürzte Krankenhausverweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe (Morphin i.v.) feststellen. Die Vorteile der kontinuierlichen epiduralen Katheteranalgesie gegenüber der patientenkontrollierten i.v.-Analgesie zur Schmerztherapie bei Patienten mit Thorakotomie zeigten Azad SC et al.<sup>373</sup>. Von Dossow V et al.<sup>374</sup> verglichen die thorakale epidurale Anästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie bei thoraxchirurgischen Eingriffen mit Ein-Lungen-Ventilation mit einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) und konnten im Bezug auf die postoperative Schmerztherapie ebenfalls deutliche Vorteile der PDK-Gruppe, gegenüber der postoperativ mit Piritramid behandelten TIVA-Gruppe feststellen. Des Weiteren war die intensivstationäre Behandlungsdauer in der Patientengruppe mit epiduralem Katheter kürzer. Wijesundera et al. konnten 2008 eine geringe Reduktion der 30-Tages-Mortalität nachweisen<sup>359</sup>. Diese Ergebnisse müssen vorsichtig interpretiert werden, da eine grenzwertige Signifikanz erreicht wurde trotz großer Patientengruppe (n= 259 037). Jedoch unterstützen diese Ergebnisse die Sicherheit der Periduralanalgesie.



Nach kolorektalen Eingriffen konnten Verbesserungen bzgl Krankenhausverweildauer, Rate an insuffizienten Anastomosen und Häufigkeiten kardiopulmonaler Komplikationen nicht nachgewiesen werden<sup>375,376</sup>.

Aus den Vorteilen der regionalen Kathetertechniken ergeben sich ihre Indikationen im intensivmedizinischen Behandlungskonzept:

- Erzielung einer suffizienten Schmerztherapie insbesondere bei Bewegung/Lagerung des Patienten mit positiver Beeinflussung des Outcomes ohne signifikante zentrale Opiatnebenwirkungen, insbesondere bei regional begrenzten Schmerzproblemen.
- Nutzung zur kontinuierlichen Schmerztherapie mit Erweiterungsmöglichkeit bei rezidivierend erforderlichen lokalen operativen Eingriffen oder schmerzhaften Manipulationen wie Verbandswechseln oder physiotherapeutischen Maßnahmen
- Ermöglichung der Reduktion der systemischen Therapie mit Benzodiazepinen und Opioiden, die Atmung, Immunsystem und Darmmotilität negativ beeinträchtigen können.
- Erzielung einer Sympathikusblockade mit Prävention der Entwicklung bzw. Therapie einer postoperativen Ileusproblematik.

In den letzten Jahren haben regionale Analgesieverfahren, vor allem im perioperativen Management, aber auch in der Entwöhnungsphase nach Langzeitanalgesie und –sedierung zunehmend an intensivmedizinischer Bedeutung gewonnen. Wenngleich die Anwendung von regionalen Analgesieverfahren mittlerweile Bestandteil des Konzeptes zur Schmerztherapie in der Intensivmedizin ist, so wirft die praktische Umsetzung, insbesondere bei kritisch kranken maschinell beatmeten Intensivpatienten, manifestem oder drohendem Multiorganversagen, Sepsis und/oder Gerinnungsstörungen zahlreiche Fragen auf. Zur Anlage bei Gerinnungsstörungen oder bei gerinnungshemmender Therapie wird auf die Leitlinie der AWMF verwiesen<sup>377</sup>. Der Versuch der Beantwortung dieser Fragestellungen verdeutlicht die Notwendigkeit von Leitlinien zur Optimierung der Sicherheit von Patienten, Angehörigen sowie Ärzten und Pflegepersonal.

Vor dem Hintergrund der bekannten Problematik, dass viele intensivstationäre Patienten von der Anwendung einer epiduralen Katheteranalgesie profitieren würden, jedoch eine oder mehrere Kontraindikationen für deren Anwendung bieten, führte die bereits oben erwähnte Untersuchung von Low JH<sup>366</sup> auf 216 englischen Intensivstationen mit dem Ziel der Erfassung der gängigen Praxis

des Managements der Periduralanästhesie auf Intensivstationen zur Festlegung eines Standards zum Einsatz von epiduralen Kathetern unter Berücksichtigung von absoluten und relativen Kontraindikationen. Während 89 % der antwortenden Intensivstationen die Periduralanästhesie in ihrem therapeutischen Konzept nutzten, existierten jedoch nur bei 32 % davon eine generelle schriftliche Verfahrensanweisungen zur praktischen Umsetzung.

Die Bewertung der Kontraindikationen durch die beteiligten 158 Klinikdirektoren erfolgte folgendermaßen:

- Positive Blutkultur 68% (82 Meinung / 26 Verfahrensanweisung)
- Sepsis mit negativer Blutkultur 52% (69 Meinung / 14 Anweisung)
- Subklinische Koagulopathie 49% (56 Meinung / 22 Anweisung) (AWMF-LL 001/005)
- Einsatz von Inotropika 20%; Antikoagulation 29%; prolongierte Beatmung 30%
- Fehlen einer Patienteneinwilligung 12%.

Bezüglich der Verschreibung von Blutprodukten, um die Katheteranlage zu ermöglichen, gab es bei 77 Prozent der Intensivstationen keine Richtlinie, bei vorhandener Verfahrensanweisung bestand jedoch zu 79 Prozent ein Verbot<sup>366</sup>.

#### Liegedauer von Kathetern

Uneinheitlich wird auch die Frage der Liegedauer von Kathetern beantwortet. Bei 69 Prozent der Intensivstationen existierte dazu keine Anweisung. Bei bestehender Anweisung gaben 63 Prozent keine zeitliche Limitierung an, 37 Prozent begrenzten die Lagedauer auf einen Zeitbereich von 2 bis 7 Tagen. 71 Prozent entfernten den Katheter, wenn der Patient nach der Anlage eine Sepsis mit positiven Blutkulturen entwickelte. Ergibt sich die Notwendigkeit der Katheterentfernung bei einem fortbestehend antikoagulierten Patienten, so wurde eine sorgfältige neurologische Untersuchung und Kontrolle in den nächsten 4 Stunden als unerlässlich betrachtet, um bei Problemen, wie dem Verdacht auf die Entwicklung eines epiduralen Hämatoms innerhalb des 8-Stunden-Intervalls, die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können. Im Wesentlichen vernachlässigt wurde die mikrobiologische Kontrolle der liegenden Katheter. Nur 4 von 159 Intensivstationen führten eine Überwachung mittels Kulturen von Haut und/oder Katheterfilter durch<sup>366</sup>.

## Komplikationen

Eine der schwerwiegendsten, weil unter Umständen mit verheerenden neurologischen Folgen einhergehenden Komplikationen bei epiduralen Kathetern die Entwicklung eines epiduralen Abszesses ist. Die Inzidenzraten für infektiöse Komplikationen variieren zwischen den Studien und bewegen sich zwischen 3,7 und 7,2/100.000 für spinale anästhesie-assoziierte Meningitiden und von 0,2 bis 83/100.000 für anästhesie-assoziierte epidurale Abszesse<sup>378</sup>. Wenige prospektive randomisierte Studien wurden bisher auf diesem Gebiet durchgeführt und die meisten Fallberichte geben nur wenig Informationen über die Praxis der Infektionskontrolle, abgesehen von Einzelfallberichten existieren im Vergleich zur Anzahl der bei Patienten auf Intensivstationen genutzten epiduralen Katheter nur wenige Daten zum Risiko epiduraler Infektionen.

Neben der erhöhten Infektionsgefährdung stellen vor allem Gerinnungsstörungen bei kritisch kranken Patienten, insbesondere bei rückenmarksnahen Analgesieverfahren, ein gravierendes Problem dar. Intensivmedizinische Patienten sind dabei einerseits durch in Zusammenhang mit ihrer Erkrankung auftretende Gerinnungsstörungen, andererseits durch die meist erforderliche Antikoagulationsprophylaxe gefährdet. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (AWMF-LL 001/005<sup>377</sup>) verweisen darauf, dass die Durchführung von zentralen Nervenblockaden bei Patienten, bei denen eine Antikoagulation durchgeführt oder geplant ist, kontrovers bleibt. Das Risiko von spinalen Hämatomen wird zwar als äußerst gering betrachtet, kann jedoch, insbesondere bei beeinträchtigter Gerinnung, dramatische neurologische Folgen für den Patienten haben. Als Risikofaktoren für ein spinales Hämatom nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien wurden das Fehlen von Leitlinien, die Gabe von Antithrombotika, weibliches Geschlecht sowie schwierige Punktionsverhältnisse identifiziert. Dennoch wird eine Durchführung solcher Nerven Blockaden unter Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen Zeitintervalle zur antikoagulativen Therapie, Kontrolle der Gerinnungsparameter, atraumatischer Punktion und individueller Nutzen-Risiko-Analyse als möglich betrachtet.

## Diagnose und Therapie bei möglichen Infektionen und Blutungen

Das im Vergleich zum operativen Bereich höhere potentielle Risiko von Infektionen oder Blutungen verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten Überwachung bei rückenmarksnahen Katheterverfahren.

Darchy B et al.<sup>379</sup> untersuchten 75 ITS-Patienten, von denen 21 systemische oder lokalisierte Infektionen hatten, und konnten keine Spinalrauminfektion beobachten. Ihr Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Jakobsen KB et al.<sup>380</sup>, die 69 Patienten mit insgesamt 120 Epiduralkathetern untersuchten, die diese aufgrund wiederholt notwendiger chirurgischer Eingriffe erhielten. Zwölf Mal ergab sich die Indikation für eine Entfernung des Katheters bei lokaler Infektion an der Kathetereintrittsstelle, eine epidurale Infektion trat in keinem der Fälle auf. Von großer Wichtigkeit ist die tägliche Inspektion der Katheter, um Fehllagen und Infektionen rechtzeitig zu erkennen<sup>381</sup>. Im Gegensatz zu Patienten auf der Normalstation fällt bei Patienten auf der Intensivstation meist deren Kontrollfunktion mit Klagen über neu aufgetretene Schmerzen oder Wärmegefühl an der Kathetereinstichstelle weg. Auch unter diesem Aspekt sollte bei den Patienten ein Sedierungsniveau mit einem RASS 0/-1 angestrebt werden. Ein adäquates neurologisches Monitoring mittels regelmäßiger klinischer Untersuchung, Überprüfung der Wirkung der eingesetzten Medikamente, Kontrolle des Katheterrückflusses (blutig, trübe Flüssigkeit, Liquor?) und der Kathetereinstichstelle helfen, mögliche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und diagnostische sowie therapeutische Maßnahmen ohne zeitliche Verzögerung einzuleiten. Bei sedierten Patienten kann jedoch ein adäquates neurologisches Monitoring abhängig von der Sedierungstiefe nicht oder erschwert möglich sein. Bei diesen Patienten ist daher eine strenge individuelle Nutzen-Risiko-Analyse vor Anlage eines Regionalanalgesieverfahrens erforderlich. Zur Anlage des Katheters und zur Verlaufskontrolle in den ersten 24 Stunden sollte mindestens 3 x ein Sedierungsniveau mit einem RASS-Wert von 0/-1 erreicht werden, danach mindestens 1 x pro Tag. Wenn möglich, sollte dieses Sedierungsniveau gehalten werden.

Bei Verdacht auf eine Infektionen oder Blutung sollte nach folgendem Schema vorgegangen werden<sup>378</sup>:

- Wird aufgrund neurologischer Zeichen ein epiduraler Abszess oder ein Hämatom vermutet, sollte der Patient sofort mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) untersucht werden, wenn kein MRT verfügbar ist. Wenn indiziert, sollte bei Patienten eine chirurgische Dekompression innerhalb von maximal 8 Stunden ab dem Beginn neurologischer Zeichen erfolgen. Gegebenenfalls muss der Patient in ein geeignetes Zentrum sofort verlegt werden.
- Bei Verdacht auf eine Infektion sollte der fragliche Katheter entfernt und zur

mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt werden. Wurde der Katheter bereits entfernt und tritt aus der Einstichstelle Sekret aus, sollte dieses Sekret ebenfalls mikrobiologisch untersucht werden. Wenn eine Meningitis möglich ist, sollten Patienten ohne Hirndruckzeichen sofort eine Lumbalpunktion erhalten. Ferner sollten unmittelbar zwei Blutkulturen von verschiedenen Orten entnommen werden. Eine empirische Antibiotikatherapie, die die häufigsten Erreger abdeckt, ist unmittelbar nach Lumbalpunktion und Blutkultur zu beginnen.

#### Medikamente zur Regionalanalgesie

Für das in der Intensivmedizin am häufigsten zur Anwendung kommende Regionalverfahren, die epidurale Katheteranalgesie, werden in Deutschland vorrangig Ropivacain und Bupivacain eingesetzt. Die Verwendung von Opioiden und anderen Zusatzsubstanzen unterliegt krankenhausspezifischen Schwankungen. Zur Anwendung kommen Sufentanil, Morphin aber auch die in Deutschland für diesen Anwendungsbereich nicht zugelassenen Substanzen Fentanyl und Clonidin. Zur Optimierung der Therapiesicherheit für Patienten und medizinisches Personal empfehlen wir die Festlegung von klinikinternen Standards, insbesondere wenn die Patienten mit liegendem Katheter von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt werden. Bevorzugt sollte dabei die Kombination aus einem Lokalanästhetikum mit einem Opioid zur Anwendung kommen. Sie ermöglicht ein adäquates Analgesieniveau mit niedrigeren Lokalanästhetikakonzentrationen und reduziert damit die Lokalanästhetika-assoziierten Hypotensionen und einen motorischen Block<sup>382</sup>. Neuere Studien bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination von niedrig-dosiertem LA mit niedrigdosiertem Fentanyl / Sufentanil und niedrigdosiertem Adrenalin (1,5 – 2,0 µg/mL), um die Analgesie zu verbessern und die systemischen Opioid-Nebnewirkungen reduzieren, allerdings ist die dauerhafte epidurale Applikation von Adrenalin in Deutschland ein „off-label-use“.<sup>383,384 385</sup>

Die positiven Effekte der epiduralen Katheteranwendung auf das postoperative Analgesieniveau und die Optimierung der Darmfunktion nach abdominalchirurgischen Eingriffen wurden durch eine Metaanalyse von Jorgensen H et al.<sup>236</sup> bestätigt. Sie konnten feststellen, dass bei epiduraler Lokalanästhetikaapplikation im Vergleich zur systemischen oder periduralen Opioidgabe ein früheres Wiedereinsetzen der gastrointestinalen Funktion nach perioperativer Darmparalyse zu

verzeichnen war. Die Kombination einer epiduralen Lokalanästhetika- und Opioidgabe führte zu einer Verbesserung des Analgesieniveaus. Der Effekt des additiven Opioidzusatzes auf die gastrointestinale Funktion ist noch nicht ausreichend geklärt, weitere Untersuchungen sind erforderlich. Im Bezug auf das Analgesieniveau zeigte die Metaanalyse<sup>358</sup> von Block, BM et al., dass mit der epiduralen Katheteranalgesie (Lokalanästhetikum +/- Opioid) eine gegenüber der parenteralen Opioidtherapie bessere postoperative Analgesie, insbesondere bei thoraxchirurgischen Eingriffen, zu erzielen war.

#### Kontraindikationen

Aus der Analyse der Literatur empfehlen wir folgende absolute Kontraindikationen für die Durchführung von rückenmarksnahen Analgesieverfahren bei intensivstationären Patienten:

- Sepsis mit positiver Blutkultur
- Akute Schocksymptomatik mit hochdosierter Katecholamintherapie
- Infektionen oder frische Blutungen im ZNS-Bereich
- Erhöhter Hirndruck
- Spezifische neurologische Erkrankungen ohne Dokumentation
- Hochgradige Aorten- oder Mitralstenose
- Manifeste Gerinnungsstörung oder Antikoagulation / Antithrombolyse (AWMF-LL 001/005<sup>377</sup>)
- Lokale Hautinfektionen im Punktionsbereich
- Allergie gegen die zu verwendenden Lokalanästhetika
- Fehlende Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters (eine präoperative Ablehnung des Verfahrens im Aufklärungsgespräch gilt auch postoperativ).

Absolute Indikationen und Kontraindikationen für den Einsatz regionaler Verfahren zur Schmerztherapie auf Intensivstationen sind nur schwer definierbar. Die Risiko-Nutzen-Abwägung variiert von Patient zu Patient und von Tag zu Tag. Tägliche Qualitätskontrolle der Analgesie und Anpassung der Analgesiemethode an die erforderliche Situation sind von wesentlicher Bedeutung für die Minimierung des Risikos für den Patienten mit maximalem Benefit<sup>386, 366, 387</sup>

Für die Anlage von Epiduralkathetern bei analgosedierten Patienten auf der Intensivstation

empfehlen wir folgendes Procedere:

1. Es sollte eine vor der Anlage anästhesiologisch-fachärztlich begründete und dokumentierte Risiko/Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Indikationsstellung stattgefunden haben. Soll nach sorgfältiger Güterabwägung ein Epiduralkatheter zur Verbesserung der Magen-Darm-Motilität oder zur Behandlung einer Darmparalyse unter intensivmedizinischen Bedingungen gelegt werden, ist zu bedenken, dass das Niveau Th 5- Th 10 angestrebt werden muss, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Daher sollte vorzugsweise die Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters erfolgen. Sollten thorakale Epiduralkatheter in einer Einrichtung nicht praktiziert werden, so kann im Ausnahmefall auch die Anlage eines lumbalen Katheters erfolgen. Um das erforderliche Niveau (Th 5 – Th 10) zu erreichen, sollte jedoch zur Verhinderung einer motorischen Blockade mit den niedrigst möglichen Lokalanästhetikakonzentrationen gearbeitet werden (ggf. Blasenkatheter, evt. Einsatz oder Dosissteigerung von Vasopressoren zur Kreislaufstabilisierung erforderlich). Alternativ kann als ultima ratio auch eine einzeitige spinale Applikation von Lokalanästhetikum zur Darmmotilitätssteigerung erwogen werden.
2. Die Risiko-Güterabwägung sollte schriftlich dokumentiert werden.
3. Absolute Kontraindikationen sind vor der Anlage auszuschließen.
4. Bezüglich der antikoagulativen Therapie bei Katheteranlage (und –entfernung) gelten die Leitlinien der AWMF (2007) zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe / antithrombotischer Medikation. Besonders beachtet werden sollte hierbei die verlängerte Wirkdauer niedermolekularer Heparine bei eingeschränkter Nierenfunktion.
5. Es sollte die Genehmigung durch einen gerichtlich bestellten Betreuer / Vormund eingeholt werden.
6. Die Durchführung der Katheteranlage erfordert die Qualifikation nach anästhesiologischem Facharztstandard. Die Anlage muß unter strengsten sterilen Kautelen inklusive hygienischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, Kittel, Haube und Mundschutz sowie ausreichender Punktionsbereichs-Desinfektion geschehen. Angestrebt wird ein RASS-Wert von 0/-1 bei der Anlage und der neurologischen Nachbeobachtung.
7. Die Patienten dürfen nicht relaxiert sein, um evtl. Zeichen einer Nervenwurzelberührung durch die Tuohy-Nadel zu registrieren. Wie Auroy et al.<sup>367</sup> zeigen konnten, sind Parästhesien häufig

verbunden mit Nervenschäden, ebenso motorische Abwehrbewegungen.

8. Grundsätzlich sollte die Anlage der Katheter atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist der Anlageversuch abubrechen und der Patient im Hinblick auf mögliche Komplikationen intensiv zu überwachen.
9. Unmittelbar nach Anlage sollte eine Testdosis mit höher konzentriertem Lokalanästhetikum z.B. Bupivacain 0,5% 3-4 ml und nachfolgende motorische Funktionskontrolle der unteren Extremitäten erfolgen, um eine spinale Lage des Epiduralkatheters zu detektieren.
10. Es sollte zur/nach Anlage des Epiduralkatheters so schnell wie möglich eine Reduktion der Analgosedierung durchgeführt werden, um einen RASS-Wert von 0/-1 zu erreichen. Das niedrige Sedierungsniveau sollte möglichst beibehalten werden. Dies ermöglicht evtl. aufgetretene epidurale / spinale Raumforderungen durch den Verlust von Spontanmotorik zur erkennen. Besteht weiterhin die Notwendigkeit einer tieferen Sedierung, so sollte zur neurologischen Verlaufsbeobachtung dennoch ein Sedierungsniveau mit einem RASS-Wert von 0/-1 in den ersten 24 Stunden nach Anlage 3 x 8-stündlich, dann mindestens 1 x pro Tag erreicht werden.
11. Zur Infektionsprophylaxe bei der Fortführung der Epiduralanalgesie mittels eines Katheters sollen die von Fachgesellschaften empfohlenen Hygieneempfehlungen beachtet werden. Täglich muss die Einstichstelle kontrolliert werden. Durchsichtige Verbände sind zu bevorzugen, um die Beurteilbarkeit zu vereinfachen. Bei Verdacht auf Komplikationen ist eine sofortige Inspektion des Katheter und der Kathetereintrittsstelle notwendig. Besonders zu beachten ist, dass Rückenschmerzen als wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium bei epiduraler bzw. spinaler Abszedierung fehlen können. Ohne die Gewährleistung der erforderlichen Überwachung darf keine rückenmarksnahe Regionalanästhesie durchgeführt werden. Zur Optimierung der Schmerztherapie sollte täglich eine Qualitätskontrolle mit Dosisanpassung an die jeweiligen Erfordernisse sowie eine tägliche Überprüfung des Risiko/Nutzen Verhältnisses durchgeführt werden<sup>363, 364</sup>.
12. Bei bestehendem Verdacht auf Komplikationen sind die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sofort einzuleiten. Bei Verdacht auf eine epidurale / spinale Raumforderung ist schnellst möglich eine MRT-Untersuchung erforderlich. Steht kein MRT zur Verfügung oder bestehen Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung, muss als Methode der 2.Wahl eine Spiral-CT-Untersuchung nach intravenöser und intraduraler



Kontrastmittelgabe sowohl im Weichteil- als auch im Knochenfenster durchgeführt werden. Patienten, bei denen dies nicht möglich ist (z.B. aufgrund von eingebrachten Fremdmaterialien und Kontrastmittelallergie), sollten keine Anlage eines epiduralen Katheters in Analgosedierung erhalten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Einsatz von regionalen Analgesieverfahren, insbesondere der epiduralen Katheteranalgesie, Bestandteil des schmerztherapeutischen Konzeptes auf deutschen Intensivstationen ist. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgt der Einsatz dabei im Rahmen des routinemäßigen perioperativen Managements bei ausgedehnten operativen Eingriffen und unterliegt somit den anästhesiologischen Standardbedingungen zur Anwendung der gewählten Verfahren. Die Vorteile der Regionalverfahren, insbesondere der epiduralen Katheterverfahren, führten dazu, dass diese Verfahren zunehmend auch bei intensivmedizinischen Patienten zum Einsatz kamen, bei denen ihre Anwendung eigentlich als kontraindiziert betrachtet werden könnte, z.B. bei Patienten mit systemischen Infektionen. Absolute Indikationen und Kontraindikationen insbesondere für die Epiduralanalgesie auf Intensivstationen sind dabei nur schwer definierbar.

Bei Patienten, bei denen im Rahmen intensivtherapeutischen Maßnahme ein rückenmarksnahes Analgesieverfahren indiziert ist, sollte vor Anlage und Entfernung der entsprechenden Katheter immer eine komplette Analyse der Gerinnungsparameter unter besonderer Berücksichtigung der eingesetzten Antikoagulation vorliegen.

**Tabelle 1. Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung**

|   | <u>Halbwertszeit</u>     | <u>Vor Punktion/<br/>Katheter-<br/>entfernung*</u> | <u>Nach Punktion/<br/>Katheter-<br/>entfernung*</u> | <u>Laborkontrolle</u>               |
|---|--------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe)     | 1,5-2h                   | 4h   | 1 h   | Thrombozyten bei Anwendung > 5 d    |
| Unfraktionierte Heparine (Therapie)       | 2-3h                     | i.v. 4-6h<br>s.c. 8-12h                            | 1 h   | aPTT, (ACT),<br>Thrombozyten        |
| Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe)    | 4-6h;\$                  | 12 h   | 4 h   | Thrombozyten bei Anwendung > 5d     |
| Niedermolekulare Heparine (Therapie)      |                          | 24h  | 4h  | Thrombozyten (Anti-Xa-Spiegel)      |
| Fondaparinux (1 x 2,5mg/d)                | 15-20h;\$                | 36-42h   | 6-12h   | (Anti-Xa-Spiegel)                   |
| Danaparoid (2 x 750I.E./d)                | 22-24h; \$               | 48h  | 6-12h   | Anti-Xa-Spiegel                     |
| Natriumpentosanpolysulfat (max. 2 x 50mg) | 24h                      | 48h  | 8h  | Thrombozyten                        |
| Hirudine<br>Desirudin<br>Bivalirudin*     | 120min;\$<br>25min; \$\$ | 8-10h<br>4h  | 6h<br>8h  | aPTT, ECT<br>ACT                    |
| Argatroban (Prophylaxe)\$                 | 35-45min                 | 4h   | 5-7h  | aPTT, ECT,<br>ACT                   |
| Dabigatran (max. 1 x 150-220mg/d)         | 14-17h;\$                | 28-34h   | 6h  | aPTT+, ECT, TT++                    |
| Dabigatran (max. 2 x 150mg/d)#            | 14-17; \$                | 56-85h   | 6h  | aPTT+, ECT, TT++                    |
| Rivaroxaban (1 x 10mg/d)                  | 11-13h; (\$)             | 22-26h   | 4-5,5h  | PT+; kalibrierte<br>Anti-Xa-Spiegel |
| Rivaroxaban (2 x 15mg/d,<br>1 x 20mg/d)#  | 11-13h; (\$)             | 44-65h   | 4-5,5h  | PT+; kalibrierte<br>Anti-Xa-Spiegel |
| Apixaban (2 x                             | 10-15h; (\$)             | 26-30h   | 5-7h  | PT+, kalibrierte                    |

|                                |  |   |                      |                                  |
|--------------------------------|--|---|----------------------|----------------------------------|
| 2,5mg/d)                       |  |   |                      | Anti-Xa-Spiegel                  |
| Apixaban (2 x 5mg/d)#          | 10-15h; (§)                            | 40-75h  | 5-7h                 | PT+; kalibrierte Anti-Xa-Spiegel |
| Vitamin-K-Antagonisten         | Tage                                   | INR < 1,4   | Nach Entfernung      | INR                              |
| Acetylsalicylsäure (100mg/d)** | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | keine   | keine                |                                  |
| Clopidogrel                    | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | 7-10 Tage   | Nach Entfernung      |                                  |
| Ticlopidin                     | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | 7-10 Tage   | Nach Entfernung      |                                  |
| Prasugrel                      | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | 7-10 Tage   | 6h nach Entfernung   |                                  |
| Ticagrelor                     | 7-8,5 h (cave: aktiver Metabolit 5d)   | 5 Tage  | 6h nach Entfernung   |                                  |
| Abciximab                      | 12-24h (biologische HWZ)               | Kontra-indikation für Katheteranlage / 48h vor Katheterentfernung | 8h nach Entfernung   | Thrombozyten                     |
| Eptifibatid/Tirofiban          | 2-2,5h; §                              | Kontra-indikation für Katheteranlage / 8-10h                      | 8h nach Entfernung   | Thrombozyten                     |
| Dipyridamol                    | 2-10 Tage ?                            | Kontra-indikation   | 5-6h nach Entfernung |                                  |
| Cilostazol                     | 21h                                    | 42h   | 5h                   |                                  |
| Iloprost                       | 30min                                  | 2h  | 8h                   | Thrombozyten                     |
| Epoprostenol                   | 2-6min                                 | mindestens 10min  | 8h                   | Thrombozyten                     |

§: CAVE: Halbwertszeit wesentlich von der Nierenfunktion abhängig:

(§) = mäßig, § = deutlich; §§ = stark,

\* nur bei Monotherapie, nicht bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern

\*\* unter Aspirin Gabe sollten zusätzliche Antikoagulanzen 4-5 HWZ vor Punktion/  
Katheterentfernung pausiert werden, während Aspirin weitergegeben werden kann

§ verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion

# individuelle Risiko-Nutzenabwägung

+ stark abhängig vom eingesetzten Reagenz,

++ normale TT schließt Dabigatran Effekt aus, nicht geeignet für quantitative Bestimmungen

Quelle: <sup>377</sup>

**7) Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin**

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>  | <b>GoR</b> |
|---|-------------|------------|
| 7.1<br>Muskelrelaxantien sollen nur bei speziellen Indikationen auf der Intensivstation eingesetzt werden.<br><i>up-grading: Sicherheit</i>   | 5           | A          |
| 7.2<br>Wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden, soll eine adäquate Analgesie und Sedierung sichergestellt sein <sup>388</sup> .  | [388]<br>1a | A          |
| 7.3<br>Die Sedierungstiefe und die neuromuskuläre Blockade, falls diese überhaupt erforderlich ist, sollen engmaschig kontrolliert werden <sup>389</sup> .<br><i>up-grading: klinische Relevanz, Sicherheit</i> | [389]<br>2b | A          |

Die Anwendung von neuromuskulär blockierenden Substanzen im Rahmen der Behandlung von Intensivpatienten hat in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erfahren und ist Ausnahmefällen vorbehalten.

In einer alten Umfrage von Merriman HM<sup>272</sup> zur Praxis der Analgosedierung auf 34 britischen Intensivstationen erbrachte die regelmäßige Anwendung von Pancuronium auf 91% der Intensivstationen. Umfrageergebnisse späterer Jahre verzeichnen einen deutlichen Rückgang der Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen in der Routinemedikation<sup>265, 204, 390</sup>.

Den fortbestehend hohen Prozentsatz der Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen bei pädiatrischen Patienten<sup>265, 390</sup> bestätigten die von Playfor SD et al.<sup>391</sup> erzielten Umfrageergebnisse auf 18 pädiatrischen Intensivstationen in Großbritannien. Insgesamt kamen bei 31 Prozent der Kinder im Rahmen ihrer intensivstationären Behandlung Muskelrelaxantien zum Einsatz. Besonders hoch war dabei mit 88 Prozent der Anteil des Einsatzes im Rahmen therapeutischer Temperatursenkungen.

Die gegenwärtige Praxis der Analgosedierung in Deutschland bestätigt die seltene Anwendung von Muskelrelaxantien, die dann meist als Bolusapplikation erfolgt<sup>84</sup>. Als Hauptindikation gilt die Erleichterung der mechanischen Ventilation<sup>204,392,393,394,265,152</sup>. Gannier et al.<sup>392</sup> zeigten bei Patienten mit ARDS, die mit kleinen Atemzugvolumina von 6 – 8 ml/kg idealen KG volumenkontrolliert beatmet wurden, dass der Einsatz von Muskelrelaxantien über einen Zeitraum von 48

Stunden mit einer Verbesserung der Oxygenierung verbunden war. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Patienten mit einem volumen-kontrollierten Beatmungsmodus beatmet wurden, der eine schlechte Interaktion von spontaner und maschineller Ventilation erlaubt. Zudem war neben diesem mangelhaften Protokoll häufiges Problem dieser Untersuchungen eine deutliche Übersedierung, die die Mortalität sicher beeinflusst hat<sup>38,43</sup>.

Eine neuere randomisierte, kontrollierte, klinische Studie über kontinuierliche Infusionen von Cisatracurium bei tief sedierten Patienten mit frühem ARDS und einem Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> < 150 mm Hg zeigte verbesserte korrigierte Überlebensraten und mehr organversagensfrei Tage ohne ein erhöhtes Risiko einer erworbenen Muskelschwäche im Vergleich zu nicht-relaxierten, tief sedierten Patienten<sup>395</sup>. Die Prüfer wendeten eine hohe fixe Dosis von Cisatracurium ohne Train-of-Four-Überwachung an, und die Hälfte der Patienten in der Placebogruppe erhielten wenigstens eine einzige Dosis NMBA im Verlauf des Intensivaufenthalts. Patienten beider Gruppen waren tief sediert und das Sedierungsregime entspricht nach heutigen Maßstäben nicht den gängigen, evidenzbasierten Standards<sup>11,325</sup>. Durch diese Übersedierung waren beide Gruppen vollständig immobilisiert.

Experimentelle und klinische Untersuchungen hingegen zeigen, dass gegenüber einer tiefen Analgosedierung keine weitere Verbesserung der Lungenmechanik zu erwarten ist<sup>396, 397</sup>. Zudem wird das Ergebnis der Untersuchung von Gainnier<sup>392</sup> auf Grund der mit dem Einsatz von Muskelrelaxantien verbundenen Gefahren wie unbemerkten Respiratordiskonnektionen und Verschlechterung der neurologischen Beurteilbarkeit kontrovers diskutiert<sup>398</sup>. Radiologische Untersuchungen von Froese AB und Bryan AC (1974) weisen darauf hin, dass es durch eine tiefe Sedierung gleich einer Anästhesie in Kombination mit Muskelrelaxierung durch den intraabdominellen Druck zu einer Verlagerung des Zwerchfells nach kranialwärts kommt. Diese Untersuchungen wurden später mittels Computertomographie bestätigt<sup>399</sup>. Dadurch nimmt das Lungenvolumen ab. Sydow et al<sup>400</sup> und Putensen C et al.<sup>401</sup> konnten zeigen, dass selbst bei Patienten mit schwerem ARDS der Erhalt einer minimalen nicht restriktiven Spontanatmung während druck-limitierter Beatmung mit Airway Pressure Release Ventilation (APRV) zu einer signifikanten Verbesserung des intrapulmonalem Shunts, der arteriellen Oxygenation und des Herzzeitvolumens im Vergleich zur kontrollierten Beatmung mit vergleichbarer Analgosedierung und Muskelrelaxierung führte. Die bei erhaltener Spontanatmung beobachtete Zunahme der Sauerstoffverfügbarkeit ging nicht mit einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches einher<sup>401, 402</sup>,

<sup>400</sup>. Eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches bei akutem respiratorischen Versagen wurde erstmals anhand eines Falles von Coggeshall JW et al. <sup>403</sup> diskutiert. In der Folge wurde der Einfluss der Muskelrelaxierung auf den Sauerstoffverbrauch in mehreren Studien untersucht. Allen Untersuchungen gemeinsam ist, dass das Niveau der gleichzeitigen Analgosedierung nicht durch Scores oder ein EEG-basiertes Monitoring bestimmt wurde. (Freebairn 2004) RC et al. <sup>398</sup> konnten zeigen, dass eine Muskelrelaxierung mit einer Closed-Loop Infusion von Vecuronium um eine T1 zwischen 5% und 15% zu erzielen zu keiner Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität, des Sauerstoffverbrauches, und des gastralen intramucosalen pH-Wertes bei Patienten mit schwerer Sepsis führt. Sie empfahlen daher, zu einer tiefen Analgosedierung die routinemäßige Anwendung von Muskelrelaxantien zu vermeiden. Bei maschinell beatmeten pädiatrischen Patienten beobachteten Vernon DD und Witte MK <sup>404</sup> unter Sedierung mit Midazolam und/oder Fentanyl bei Gabe von Muskelrelaxantien in einem Cross-Over-Design eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches von  $6.54 \pm 0.49$  ml/kg/min to  $5.90 \pm 0.40$  ml/kg/min und des Energieumsatzes von  $46.5 \pm 3.7$  kcal/kg/24h to  $41.0 \pm 2.8$  kcal/kg/24h. Russell WC et al. <sup>397</sup> beobachteten bei maschinell beatmeten Patienten mit akutem respiratorischen Versagen keine Reduktion des Sauerstoffverbrauches oder eine Verbesserung der Compliance unter Gabe von Atracurium in Standarddosis. Sie empfahlen daher die Anwendung von Muskelrelaxantien allenfalls in selektiven Fällen.

Eine häufig genannte Indikation zur Muskelrelaxation ist der erhöhte intrakranielle Druck bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder Hirnödemen <sup>204, 405, 393, 265, 152</sup>. Die amerikanischen Leitlinien verweisen in diesem Zusammenhang auf einen Mangel an kontrollierten Studien zur Evaluierung des Nutzens von Muskelrelaxantien im Routinemanagement des erhöhten intrakraniellen Druckes. Eine retrospektive Analyse prospektiv in einer Trauma-Coma-Bank gespeicherter Daten (514 Patienten der Jahre 1984-1987, davon 239 mit Muskelrelaxantien behandelt) mit der Zielstellung der Überprüfung der Effizienz eines frühzeitigen und routinemässigen Einsatzes von Muskelrelaxantien zur Hirndrucktherapie bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Glasgow Coma Score <8) erfolgte durch Hsiang JK et al. <sup>405</sup>. Als Ergebnis multivarianter Regressionsanalysen konnte durch den Einsatz von Relaxantien keine Verbesserung des generellen Outcomes festgestellt werden, jedoch traten eine Anzahl extrakranieller Komplikationen auf. Patienten der Relaxantiengruppe zeigten eine signifikant höhere Pneumonierate und eine signifikant längere intensivstationäre Behandlungsdauer. Sie empfahlen

daher den Einsatz von Muskelrelaxantien nur zur Eskalation der Behandlungsintensität in kritischen Situationen.

Seltene Indikationsstellungen beinhalten den Einsatz von Muskelrelaxantien zur Behandlung von Muskelspasmen, zur Tetanus- und Tollwuttherapie<sup>265; 152</sup>.

Eine häufige aber nicht durch Studien objektivierbare Indikation ist der kurzfristigen Einsatz von Muskelrelaxantien zur Durchführung kleiner diagnostischer und therapeutischer Eingriffe (Umintubation, Bronchoskopie, Tracheotomie) auf der Intensivstation und bei Transporten.

Gravierende potentielle Risiken verdeutlichen die Notwendigkeit eines kritischen Umganges mit neuromuskulär blockierenden Substanzen. Dazu gehören vor allem die Möglichkeit fataler Hypoxien bei unerkannten Diskonnektionen vom Beatmungsgerät, Fehleinstellungen und technischen Fehlern des Respirators<sup>398; 393</sup>, die Unterdrückung des Hustenreizes mit nachfolgender Sekretakkumulation und Infektion<sup>405; 393</sup> und die Möglichkeit einer Verlängerung der Wirkdauer<sup>406; 393; 390; 152</sup>. Weitere mit der Anwendung von Muskelrelaxantien assoziierte Komplikationen sind unerwünschte kardiovaskuläre Reaktionen, eine Verminderung des Lymphflusses, periphere Nervenläsionen, Hautschäden, Hornhautläsionen, Konjunktividen und die Myositis ossificans<sup>152</sup> sowie die prolongierte Muskelschwäche mit einer schwierigen Entwöhnung vom Beatmungsgerät<sup>407</sup>. Falldarstellungen weisen daraufhin, dass die langfristige Anwendung von Muskelrelaxantien im Rahmen der Beatmungstherapie auf der Intensivstation infolge Atrophie der Muskulatur, Schädigung der neuromuskulären Endplatte und andere Muskelfunktionsstörungen, die Entwöhnung vom Beatmungsgerät verhindern oder verzögern kann<sup>408,409,410,407</sup>. Die prolongierte Muskelschwäche mit einer schwierigen Entwöhnung vom Beatmungsgerät wurde insbesondere bei der Anwendung von Muskelrelaxantien und Kortikoiden beobachtet<sup>407</sup>. Eine Verbindung zwischen der Anwendung von NMBA und erworbenen Myopathien und Neuropathien wurde durch Fallstudien und prospektive Beobachtungsstudien in der intensivmedizinisch versorgten Population nahegelegt<sup>411-414</sup>. Die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung oder Begünstigung von Myopathien und Neuropathien sind bisher allerdings unvollständig verstanden.

Obwohl es selbstverständlich erscheint, zeigen Analysen, dass nicht alle Patienten ausreichend vor Wachheitsepisoden unter Muskelrelaxierung geschützt sind. Die Umfrage von Klessig et al.<sup>393</sup> unter 374 amerikanischen Anästhesisten mit Zertifikat für den Bereich Intensivmedizin (Rückantwortrate 55%) zeigte den Einsatz von Muskelrelaxantien ausschließlich in der



Kombination mit sedierenden oder narkotisierenden Medikamenten (vgl. <sup>390, 415</sup>)

Nicht zuletzt daraus wird die Notwendigkeit einer Einschätzung der Sedierungstiefe, der ausreichenden Analgesie und des Relaxierungsgrades mittels subjektiver und objektiver Parameter deutlich. Diese Empfehlung wird auch in den amerikanischen Leitlinien unterstützt<sup>152</sup>

Die Umfrage von Klessig et al. <sup>393</sup> zeigte, dass bei 11% der Patienten kein Monitoring angewandt wurde, 55% mittels klinischer Einschätzung bewertet wurden und bei 34% ein peripherer Nervenstimulator zum Einsatz kam. Umfrageergebnisse späterer Jahre bestätigen, dass ein adäquates Monitoring des Relaxierungsgrades keinesfalls Standard ist. In ihrer Umfrage zur Praxis des Einsatzes neuromuskulär blockierender Substanzen auf pädiatrischen Intensivstationen in Großbritannien mussten Playfor SD et al. <sup>391</sup> feststellen, dass nur bei 16 Prozent der mit Relaxantien behandelten Kinder eine Überwachung der Blockadetiefe und nur bei 40 Prozent eine routinemäßige Überwachung der Sedierungstiefe erfolgte.

Die klinische Relevanz des Monitorings beim Einsatz neuromuskulär blockierender Substanzen verdeutlicht die Untersuchung von Lagneau F et al. <sup>394</sup> zum Vergleich unterschiedlicher Blockadetiefen durch Cis-Atracurium bei beatmeten Intensivpatienten. Sie konnten bei einem Train-of-four-Ergebnis (TOF) von 2/4 im Vergleich zu 0/4 ein identisches Relaxierungsergebnis im Hinblick auf die Beatmungsparameter feststellen. Bei TOF 2/4 zeigten sich jedoch statistisch signifikant kürzere Erholungszeiten nach Beendigung der Medikamentengabe.

Neuere Konzepte könnten die Relaxierung mit Rocuronium und dessen sofortige Wirkungsaufhebung durch die Gabe von Sugammadex sein <sup>416,417</sup>.

Eine für die klinische Praxis relevante Frage ist die Problematik der enteralen Ernährung von Intensivpatienten unter Gabe von Muskelrelaxantien. Die Vorteile der enteralen Ernährung im Rahmen der Intensivmedizin sind durch zahlreiche Studien ebenso bestätigt, wie die Assoziation zwischen adäquatem Ernährungsstatus und niedrigerer Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten. Vor diesem Hintergrund führten Tamion F et al. <sup>418</sup> eine Untersuchung der gastrointestinalen Funktion bei beatmeten Intensivpatienten durch, in deren Ergebnis sie feststellen konnten, dass keine Beeinflussung der Magenentleerung durch die Gabe neuromuskulär blockierender Substanzen erfolgte. Effektive enterale Ernährung ist auch unter Muskelrelaxierung möglich und sicher.

Die bisher umfangreichste Literaturanalyse (78 Quellen) zur Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen und die evidenz-basierte Einschätzung wesentlicher Studien findet sich

in den amerikanischen Leitlinien zum Einsatz der neuromuskulären Blockade bei kritisch kranken Patienten<sup>152</sup> deren Ergebnisse bei der Erstellung unseres Vorschlages primäre Berücksichtigung fanden.

Übereinstimmend kann aus der Analyse der Literatur festgestellt werden, dass der Einsatz neuromuskulär blockierender Substanzen im Rahmen der Intensivmedizin nur wenigen speziellen Indikationen vorbehalten ist. Er sollte sich auf den kürzest möglichen Zeitraum beschränken und sowohl von einem adäquaten Monitoring der Relaxierungstiefe als auch des Sedierungs- und Analgesiegrades begleitet werden. Es gibt keine Evidenz die eindeutig zeigt, dass eine neuromuskuläre Blockade bei Intensivpatienten die Mortalität reduziert oder einen positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat.

Falls eine Therapie mit NMBA indiziert ist, sind apparative Monitoringverfahren anzuwenden (siehe oben, A Allgemeiner Teil, Kapitel 4: Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf - Allgemeines).

**8) Intra- und Interhospitaltransporte**

| Empfehlung  | LoE                                       | GoR |
|---|---|-----|
| 8.1<br>Bei Inter- und Intrahospitaltransporten sollten Analgetika und Sedativa mitgeführt <sup>419,420</sup> und bedarfsadaptiert eingesetzt werden <sup>78, 79, 421</sup><br><i>up-grading: klinische Relevanz</i> | [419+<br>420]5<br>[78+79]<br>5<br>[421]2b | B   |

Intra- und Interhospitaltransporte stellen häufig eine Herausforderung für die symptomorientierte Therapie von Angst, Stress und Schmerzen. Bewegungen/Positionsänderungen des Patienten sind potentiell schmerzhafte Ereignisse. Daher ist eine symptomorientierte Therapie auch während eines Transportes fortzuführen und ggf. anzupassen. Besonders bei Inter- und Intrahospitaltransporten soll eine inadäquate Sedierung (Über- und Untersedierung) vermieden werden, weil dies zu einer akuten Verschlechterung neurologischer und kardiovaskulärer Parameter führen kann. Agitierte, unkooperative und fremdgefährdende Patienten sollten während eines Transports unter Monitoring der Sedierungstiefe sediert werden. Eine apparative Messung der Sedierungstiefe während eines Inter- und Intrahospitaltransport ist sicher durchführbar und soll, wann immer möglich, durchgeführt werden.

**B. Spezielle Patientengruppen****1) Schwangerschaft und Stillzeit**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>  | <b>GoR</b> |
|--|-------------|------------|
| B1.1<br>Die Pharmakotherapie akuter Schmerzen bei Schwangeren und Stillenden soll die Wirkungen auf das ungeborene Kind/muttermilch-ernährte Kind berücksichtigen.<br><i>up-grading: klinische Relevanz</i>                                  | 5           | A          |
| B1.2<br>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 <sup>422</sup> . | [422]<br>1a | A          |

In der Schwangerschaft kommt es zu vielfältigen Veränderungen des mütterlichen Organismus, welche die Pharmakokinetik verschiedener Pharmaka beeinflussen (erhöhtes Plasmavolumen, Erniedrigung der Plasmaproteinkonzentration, erhöhter Medikamentenmetabolismus in der Leber ohne Veränderungen des hepatischen Blutflusses, erhöhter renaler Plasmafluss). Dies führt zu Veränderungen der Distribution und Elimination von Pharmaka und beeinflusst so die Dosierung. Die Pharmakotherapie während Schwangerschaft und Stillzeit umfasst eine weitreichende Komplexität und muss besonders im intensivmedizinischen Setting interdisziplinär unter Berücksichtigung der betreuenden Disziplinen erfolgen.

Unterstützende Informationen und Empfehlungen bei der Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit generell befinden sich auf der Informationsseite des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie: [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) Als öffentlich gefördertes, unabhängiges Institut werden hier unabhängige Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Medikamente und zur Behandlung häufig vorkommender Krankheiten bei Müttern und werdenden Müttern in Schwangerschaft und Stillzeit dargestellt.

**Analgesie bei schwangeren und stillenden Patientinnen**

Für eine gute Mutter-Kind-Bindung und erfolgreiches Stillen stellt eine suffiziente Schmerztherapie unter der Geburt eine wichtige Voraussetzung dar<sup>423</sup>.

**Schwangerschaft**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>                           | <b>GoR</b> |
|--|--------------------------------------|------------|
| <p><b>B1.3</b><br/>Bei gegebener Indikation können Opiode in jeder Phase der Schwangerschaft (unter adäquater Überwachung es ungeborenen Kindes) gegeben werden<sup>424, 425, 426</sup>.<br/><i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p>   | [424]1b<br>[425]4<br>[426]4          | 0          |
| <p><b>B1.4</b><br/>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<sup>427, 428</sup>.<br/><br/>In der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl unter den Stufe-I Analgetika Paracetamol gegeben werden<sup>429,430,431,432,433,434</sup>.<br/><br/>Mittel der zweiten Wahl kann ASS bis zur 28.SSW sein.<br/><br/><i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p> | [427]2b<br>[428]3b<br><br>[429-434]4 | 0          |
| <p><b>B1.5</b><br/>Sedativa sollten bei Schwangeren nur bei zwingender Indikation angewendet werden.<br/><i>up-grading: Sicherheit</i></p>   | 5                                    | B          |

**NSAID`s und andere Medikamente des WHO-Schemas Stufe I**

Als Mittel der 1. Wahl unter den non-Opioiden in der Schwangerschaft kann Paracetamol gegeben werden<sup>435, 434, 78,432</sup>. Allerdings weist Paracetamol als Monoanalgetikum nur eine sehr geringe analgetische Potenz auf, während es für intensivmedizinisch-behandelte Patienten ein hohes Nebenwirkungspotential aufweist. Dies ist bei der Gabe von Paracetamol zur Analgesie für intensivmedizinisch-behandelte Schwangere stets zu berücksichtigen. Während der gesamten Schwangerschaft können die üblichen Dosierungen angewendet werden. Paracetamol ist plazentagängig. Es sind keine negativen Auswirkungen bezüglich eines höheren Risikos für Fehlbildungen bekannt<sup>431, 78</sup>.

Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen zu den Auswirkungen von Metamizol in der Schwangerschaft. In den Untersuchungen von Bar-Oz, Bulkowstein et al. 2003 wiesen die im ersten Trimenon mit Metamizol behandelten Schwangeren im Vergleich zu der Kontrollgruppe

(kein Metamizol) kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Fehlbildung auf <sup>434</sup>, <sup>78</sup>. Laut Fachinformation ist Metamizol im ersten und im dritten Trimenon kontraindiziert; im zweiten Trimenon ist die Anwendung unter strenger Indikation möglich. Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über, es gibt Berichte über adverse Reaktionen <sup>436</sup> <sup>78</sup>. In Skandinavien ist Metamizol auf Grund eines genetischen Risikos für anaphylaktoider Reaktion nicht zugelassen und sollte bei Müttern mit skandinavischer Herkunft nicht verabreicht werden.

Im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft können Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin gegeben werden <sup>427</sup>, <sup>428</sup>, <sup>435</sup>.

Durch den Einsatz von NSAID`s ist insbesondere bei längerer Einnahme das Risiko für einen Abort erhöht <sup>428</sup>, <sup>435</sup>, <sup>78</sup>. Einige Autoren weisen auf eine relative Kontraindikation für den Einsatz von NSAID`s im dritten Trimenon hin. Es besteht das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie <sup>437</sup>, <sup>78</sup>.

Acetylsalizylsäure ist in hohen Dosen kontraindiziert im dritten Trimenon <sup>437</sup>, <sup>434</sup>. Bei längerer Einnahme besteht ein Risiko für eine Fehlgeburt, kardiale Missbildungen und Gastroschisis <sup>435</sup>, (FI Hersteller), sowie das Risiko für eine Intoxikation und für Blutungsprobleme <sup>438</sup>, <sup>434</sup>. Somit ist die Indikation für den Einsatz von ASS während der gesamten Schwangerschaft streng zu stellen und es sollte auf andere Schmerzmedikamente ausgewichen werden.

Es liegen tierexperimentelle Untersuchungen vor (Ratten, Kaninchen), bei denen durch Anwendung von Celecoxib Reproduktionstoxizität sowie Missbildungen beobachtet wurden (Fachinformation des Herstellers). Bezüglich eines möglichen Risikos für Schwangere liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund der tierexperimentellen Daten können mögliche Risiken für den Menschen nicht ausgeschlossen werden. Zudem gibt es auch bei den COX-II-Hemmern eine wehenhemmende Wirkung, das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Somit ist Celecoxib bei potentieller und bestehender Schwangerschaft kontraindiziert <sup>439</sup>.

## **Opioide**

Zum Einsatz von Opioiden in Schwangerschaft und Stillzeit muss berücksichtigt werden, dass auf der eine Seite eine ausreichende Analgesie die Mutter-Kind- Bindung und ein erfolgreiches Stillen fördert und die Entwicklung chronischer Schmerzen verhindern kann, andererseits das Kind ungewollt „mitbehandelt“ wird. Es gibt Hinweise in der Literatur für eine eingeschränkte

neurologische Entwicklung bei Neugeborenen, die in utero im ersten Trimenon der Schwangerschaft Opioiden ausgesetzt waren<sup>440</sup>. Durch den Einsatz von Opioiden kann es zur Entwicklung eines neonatalen Abstinenzsyndromes kommen. Im Fall einer maternalen Dauertherapie mit Opioiden oder einem kontinuierlichen Opioidabusus muss daher unter allen Umständen ein maternaler Opioidentzug vermieden werden.

Die Untersuchungen von Naumburg und Meny belegen bei reifgeborenen Säuglingen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen ungeklärten Apnoephasen und Opioiden in der Muttermilch. Somit sollten Opioide sehr sorgfältig ausgewählt werden (<sup>441, 442, 434</sup>).

Das Schmerzmittel der ersten Wahl unter den Opioiden in der Schwangerschaft zur Dauertherapie ist Buprenorphin<sup>426</sup>. Die Anwendung von Tramadol ist ebenfalls Mittel der ersten Wahl in diesem Kontext. Wichtig ist jedoch, dass die Gabe auf Einzelgaben beschränkt bleiben soll<sup>443, 434</sup>. Auf eine längere Anwendung sollte verzichtet werden, da bei Neugeborenen mit Abhängigkeitsreaktionen zu rechnen ist. Fentanyl, Piritramid und Sufentanil können während der Schwangerschaft zur Analgesie angewendet werden (<sup>424, 444, 425, 434</sup>). Der Einsatz von Hydromorphon und Oxycodon ist in der Schwangerschaft streng abzuwägen. (<sup>445, 446, 447, 448</sup>) Ausreichende Daten zum Einsatz von Hydromorphon und Oxycodon bei Schwangeren liegen nicht vor. Bei beiden Substanzen ist bei längerfristiger Anwendung in der Schwangerschaft mit dem Auftreten von Abstinenzerscheinungen beim Neugeborenen zu rechnen. Hydromorphon kann bei peripartalem Einsatz die Kontraktion der Gebärmutter hemmen, Oxycodon kann peripartal angewendet zu Atemdepressionen beim Neugeborenen führen (Fachinformation Hersteller). Morphin ist als Substitutionsmedikament zur Behandlung suchtkranker Schwangerer erfolgreich eingesetzt worden<sup>445, 446</sup>. Im Tierversuch sind erbgutverändernde Wirkungen beobachtet worden, welche für den Menschen nicht ausgeschlossen werden können. Auch Morphin kann, peripartal appliziert, die Kontraktilität der Gebärmutter hemmen<sup>447, 434</sup>.

Neugeborene, deren Mütter parenteral Opioide erhalten, benötigen mehr Naloxon und weisen geringere Apgarscores auf als Mütter, die Opioide peridural erhalten haben<sup>449</sup>. Porter fand keine signifikanten Unterschiede bei vaginal entbundenen Neugeborenen unter Periduralanalgesie mit oder ohne Zusatz eines Opioids hinsichtlich neonataler Depression. Die im Umbilicalvenenblut gemessenen Fentanylkonzentrationen korrelieren nicht mit der neonatalen Depression<sup>450</sup>.

Piritramid wird zur Akutschmerztherapie in der Schwangerschaft eingesetzt. Laut Fachinformation gibt es keine Hinweise auf eine mögliche Schädigung des Embryo, Fetus oder Neugeborenen.

### **Auswirkungen auf das Neugeborene durch die peripartale Anwendung von Opioiden und/oder Sedativa**

Nach längerfristiger (>5 Tagen), bis unmittelbar präpartal durchgeführter Opiat- oder Benzodiazepintherapie muss bei exponierten Neugeborenen in den ersten 5 Lebenstagen auf das Auftreten von Entzugssymptomen geachtet werden<sup>451,452</sup>.

Erhält eine Frau sub partu Opiode oder Benzodiazepine, sollte das Neugeborene bis zu einem Zeitpunkt 4-6 h nach der letzten Opioid- bzw. Benzodiazepingabe überwacht werden, da gerade in dieser Phase das SIDS- (*Sudden Infant Death Syndrome*) bzw. ALTE (*Apparently Life Threatening Event*) Risiko deutlich erhöht ist<sup>453-455</sup>.

### **Peripartaler Einsatz von Regionalverfahren**

Die Periduralanalgesie kann effektiv zur mütterlichen Schmerztherapie während der Geburt angewendet werden<sup>456</sup>, ohne Beeinträchtigung der fetalen Oxygenierung<sup>449, 457, 450</sup> und des neurologischen Status des Neugeborenen<sup>458</sup>. Insbesondere bei Risikopatienten (Präeklampsie) kann die Epiduralanalgesie sicher und wünschenswert sein, wenn keine Kontraindikationen vorliegen<sup>459</sup>, sowie bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen<sup>460</sup>. Die rückenmarksnahe Analgesie ist die effektivste Möglichkeit, Wehenschmerzen zu behandeln<sup>459</sup>.

### **Sedierung bei schwangeren und stillenden Patientinnen**

Zur Sedierung bei schwangeren und stillenden Patientinnen gibt es keine Evidenz. Für die Beurteilung der Sicherheit eines Einsatzes von Midazolam während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde eine Fetotoxizität beobachtet (FI Hersteller). Es liegen keine Informationen zur Einnahme von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor. Die hochdosierte Anwendung im letzten Trimenon kann zu Nebenwirkungen bei Mutter (Aspirationsgefahr) und beim Fötus führen (Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, herabgesetzte Muskelspannung, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen). Bei längerfristiger Benzodiazepinbehandlung schwangerer Frauen besteht für den Säugling die Gefahr der körperlichen Abhängigkeit mit dem Risiko von Entzugserscheinungen nach der Geburt.



Die Sicherheit von Propofol während der Schwangerschaft ist ebenfalls nicht belegt. Propofol ist plazentagängig und kann beim Neugeborenen zu einer Depression der Vitalfunktionen führen. Hohe Dosen (> 6mg/kg/h) sollten vermieden werden (FI Hersteller), bei längerfristigem kontinuierlichem Einsatz gelten die oben beschriebenen 4mg/kg/h. Die Dauer der Behandlung ist für Kinder auf 24 Stunden bei Erwachsenen auf 7 Tage begrenzt. Bei schwangeren Patientinnen kann keine sichere Aussage zur Dauer der Behandlung über 24 Stunden gegeben werden.

Auch Clonidin sollte in der Schwangerschaft nur unter sorgfältiger Überwachung von Mutter und Kind eingesetzt werden, wenn keine andere Therapie möglich ist – eine intravenöse Injektion darf laut FI des Herstellers nicht erfolgen. Tierexperimentell zeigte die orale Gabe von Clonidin zwar keine teratogenen, aber embryotoxische Effekte.

Die Sedierung mit Dexmedetomidin im Vergleich zu Midazolam führte zu einer effektiveren Blutdruckkontrolle und kürzerer intensivstationärer Behandlungsdauer bei Eklampsie-Patientinnen nach Sectio<sup>461</sup>. Im Fallbericht einer schwangeren Patientin mit primär pulmonaler Hypertension wurde zur Sectio cesarea Dexmedetomidin neben pulmonaldruck-senkender Therapie komplikationslos verabreicht<sup>462</sup>.

**Stillzeit**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>          | <b>GoR</b> |
|--|---------------------|------------|
| B1.6<br>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.<br><i>up-grading: Sicherheit</i>  | 5                   | A          |
| B1.7<br>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 <sup>463, 464, 465, 466</sup> .<br><i>down-grading: Sicherheit, individuelle Indikation</i> | [463-466]<br>2b, 3b | 0          |
| B1.8<br>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.<br><i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i>  | 5                   | B          |

Die Herausforderung in der Pharmakotherapie stillender Mütter besteht darin, die Anreicherung der Substanzen in der Muttermilch abzuschätzen und so zu entscheiden, ob das Kind damit Muttermilch ernährt werden darf oder die Muttermilch vielmehr eine Gefährdung für den Säugling darstellt. Wichtig bei der intensivmedizinischen Behandlung Stillender ist unnötiges Abstillen in jedem Falle zu vermeiden.

Es sollte – ggf. in fachlicher Rücksprache mit einem Pädiater oder Toxikologen [z.B. über das unabhängige Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie in Berlin (Tel. 030 / 30308-111)] - geprüft werden, ob die Muttermilch gegeben werden kann. Ist dies nicht der Fall, sollte die Muttermilch für den kritischen Zeitraum der maternalen medikamentösen Therapie abgepumpt und verworfen werden.

**Opioide in der Stillzeit**

Vor allem fettlösliche Opioide wie Fentanyl und seine Derivate gehen in die Muttermilch über. Über die Höhe der für das muttermilchernährte Kind noch tolerablen jeweiligen Opiatdosis muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Bei Kindern mit erhöhter Apnoeigung (z.B.

ehemalige Frühgeborene oder Kinder nach intrauteriner Wachstumsretardierung) ist bei allen Opioiden besondere Vorsicht geboten. Hier muss ggf. für die Dauer der maternalen Opioidtherapie die Muttermilch abgepumpt und verworfen werden.

Weil Fentanyl in die Muttermilch übergeht, rät der Hersteller in der Fachinformation vom Stillen während der ersten 24 Stunden nach der Fentanyl-Gabe ab. Allerdings lautete die Empfehlung des Instituts für Embryonaltoxikologie unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten, dass spätestens 24 Stunden nach dem Ende einer Narkose wieder mit dem Stillen begonnen werden kann.

Beim Stillen sollten peridurale und insbesondere parenterale und orale Opioide mit Vorsicht angewendet werden<sup>463, 464, 465, 466</sup>. Oxycodon und Morphin gehen in die Muttermilch über, so dass mit unerwünschten Wirkungen (Atemdepression etc.) gerechnet werden muss. Für Hydromorphon kann nicht ausgeschlossen werden, dass es ebenfalls in die Muttermilch übertritt.

Der Einsatz einer Morphin-PCA zur Schmerztherapie nach Sectio führt zu sehr geringen Konzentrationen von Morphin und seiner Abbauprodukte in der Milch bzw. im Kolostrum, so dass die von gestillten Neonaten aufgenommene Morphinmenge vernachlässigbar ist, allerdings einer Überwachung des Kindes bedarf<sup>467</sup>. Eine intravenöse PCA (patientenkontrollierte Analgesie) nach Sectiones mit Meperidin (Pethidin) ist verbunden mit einer höheren neurologischen Beeinträchtigung der Kinder als eine PCA mit Morphin.<sup>468</sup> Bar-Oz sieht keine Kontraindikation für die Anwendung von Codein und Morphin in der Stillzeit, weist jedoch auf Vorsicht bei Anwendung von Meperidin (Pethidin) hin<sup>434</sup>. Das Stillen sollte frühestens 24 Stunden nach der letzten Piritramidgabe wieder aufgenommen werden (Fachinformation des Herstellers). Extradurales Buprenorphin beeinflusst das Stillen negativ und sollte daher nicht post partum eingesetzt werden<sup>469</sup>.

### **Regionalverfahren in der Stillzeit**

Es gibt keine Beeinträchtigung des Stillverhaltens oder der Stilldauer durch die Anwendung der Periduralanalgesie<sup>458, 470, 449</sup>. Zu einer Sectio cesarea entsteht die positive Auswirkung vermutlich aufgrund einer schnelleren Mutter-Kind-Bindung als bei Anwendung einer Allgemeinanästhesie. So findet Albani keine nachteiligen Effekte der Periduralanalgesie bei einer vaginalen Entbindung auf das Stillen im Vergleich zu Entbindungen ohne Analgesie<sup>465</sup>. Klare Vorteile durch die Anwendung der Periduralanalgesie können nicht herausgestellt werden, negative Auswirkungen

scheinen nicht zu bestehen. Eine suffiziente postoperative Schmerztherapie in den ersten 3 Tagen nach Sectio beeinflusst das Stillverhalten bis zu 11 Tagen nach dem Eingriff<sup>469</sup>. Nystedt findet keine Beeinträchtigung des Stillverhaltens oder der Stilldauer durch die Anwendung der Epiduralanalgesie<sup>456</sup>; Radzyski kann ebenso keinen Einfluss auf das Stillverhalten durch eine Ultra Low Dose–Epiduralanalgesie erkennen<sup>470</sup>. Auch Halpern findet keine Korrelation zwischen Stillerfolg und der Anwendung von Opioiden epidural mit und ohne Lokalanästhetika sowie parenteraler Opioidgabe<sup>463</sup>. Gaiser und Chang sehen keinen Unterschied bei der Anwendung der geburtshilflichen Epiduralanalgesie bezüglich des Stillverhaltens im Vergleich zu Geburten ohne geburtshilfliche Analgesie<sup>458, 464</sup>. Auch Leighton sieht unter Anwendung der Epiduralanalgesie keinen Einfluss auf das Stillverhalten<sup>449</sup>. Andererseits nutzen Erstgebärende häufiger eine Epiduralanalgesie und entscheiden sich dann häufiger, das Stillen nach kurzer Zeit zu beenden<sup>471</sup>. Ebenso beeinflussen mütterliches Alter, Beruf, pränatale Stilleinstellung, Sectio und intrapartale dosisabhängige Fentanylgabe das Stillverhalten<sup>472</sup>.

Eine epidurale Fentanylapplikation kann eingesetzt werden, da dies zu keinem Unterschied bezüglich des Stillbeginns führt. Es zeigte sich jedoch, dass Frauen mit einer Hochdosistherapie (> 150 µg Fentanyl) häufiger abstillten als Frauen mit intermediär (< 150µg Fentanyl) oder ohne peridurales Fentanyl<sup>473</sup>.

### **Nicht-Opioid-Analgetika**

Ibuprofen geht nicht in die Muttermilch über und ist somit unter den NSAID's Mittel der ersten Wahl. Paracetamol geht in die Muttermilch über<sup>432, 474, 434, 78</sup>, wird jedoch als nicht problematisch in der Stillzeit angesehen. Möglicherweise besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol und der Induktion von Asthma beim Kind<sup>475</sup>.

Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über, es gibt Berichte über Nebenwirkungen<sup>436, 78</sup>. Diclofenac geht in die Muttermilch über<sup>476, 78</sup>. Über mögliche Schädigungen des Säuglings gibt es bisher keine Erkenntnisse.

Während der Stillzeit geht ASS in die Muttermilch über<sup>477, 434</sup>; negative Wirkungen sind nicht bekannt. Bei längerer Therapie sollte abgestillt werden (FI Hersteller).

COX-2 Inhibitoren sind in der gesamten Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert (<sup>478</sup>, Fachinformation des Herstellers, <sup>434</sup>).

**2) Moribunde und Sterbende Patienten**

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>         | <b>GoR</b> |
|---|--------------------|------------|
| <p>B2.1<br/>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.<br/><i>up-grading: ethische Relevanz</i></p> | 5                  | A          |
| <p>B2.2<br/>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<sup>479, 480</sup>.<br/><i>up-grading: klinische Relevanz</i></p>   | [479]2b<br>[480]2a | A          |
| <p>B2.3<br/>Neuromuskulär blockierender Medikamente sollen bei sterbenden Patienten nicht angewendet werden, da das klinische Befinden des Patienten dann nur eingeschränkt zu beurteilen ist.<br/><i>up-grading: klinische Relevanz</i></p>  | 5                  | A          |

Die Entwicklung der modernen intensivmedizinischen Möglichkeiten führt mit der Akut- oder Dauerreanimation oft in den Grenzbereich zwischen Leben und Tod. Sterben ist als ein Prozess zu betrachten. Wenn die Grenzen intensivmedizinischer Behandlungsmethoden und zum Teil auch intensivmedizinischer Behandlungspflicht erreicht sind, ändern sich die Aufgaben des medizinischen Personals hin zur Sterbebegleitung.

Die hier formulierten Leitlinien müssen im Zusammenhang mit der Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht<sup>481</sup> und den von der Bundesärztekammer veröffentlichten Grundsätzen zur ärztlichen Sterbebegleitung<sup>482</sup> betrachtet werden.

Die Problematik des Umgangs mit sterbenden Patienten ist von hoher ethisch-moralischer und juristischer Relevanz. Der Respekt vor den sterbenden Menschen verbietet Studien, so dass die folgenden Empfehlungen zwar nur einen niedrigen Evidenzgrad, aber eine hohe klinische Relevanz besitzen:

Sterbende Patienten sollen den gleichen Anspruch auf eine patientenorientierte ärztliche und

pflegerische Behandlung und Betreuung wie alle Intensivpatienten haben. Durch ein regelmäßiges Monitoring von Analgesie, Sedierung und Delir bei sterbenden Patienten soll, entsprechend den allgemeinen Leitlinien, die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden. Sterbende Patienten sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch nachbehandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation oder Beschleunigung des Sterbeprozesses führt<sup>483</sup>. Allerdings ist ein Monitoring von Schmerzen, Angst und Stress obligat, um eine Überbehandlung und damit eine Verkürzung der Überlebenszeit zu vermeiden. Wird ein sterbender Patient von der Intensivstation auf eine Palliativstation oder in ein Hospiz verlegt, ist auch dort die adäquate weitere Aufrechterhaltung der analgetischen und ggf. sedierenden Therapie zu sichern.

**3) Brandverletzte Patienten**

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>                   | <b>GoR</b> |
|---|------------------------------|------------|
| B3.1<br>Zur Schmerztherapie von Verbrennungspatienten sollte ein multimodales Konzept bestehend aus Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Methoden durchgeführt werden <sup>484</sup> .   | [484]2a                      | B          |
| B3.2<br>Die kontinuierliche intravenöse Gabe von Lidocain zur Analgesie bei Verbrennungspatienten soll nicht erfolgen <sup>485</sup> .  | [485]1a                      | A          |
| B3.3<br>Die Gabe von Co-Analgetika wie Gabapentin kann bei Erwachsenen Brandverletzten zusätzlich zur Gabe von Opioiden erfolgen <sup>486</sup> .   | [486]3b                      | 0          |
| B3.4<br>Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie <sup>487,488</sup> und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs <sup>489</sup> bei Brandverletzten verwendet werden.  | [487]1b<br>[488]1b<br>[489]4 | B          |
| B3.5<br>Alpha 2-Agonisten sollten zur Sedierung von Brandverletzten verwendet werden und sind vorteilhafter gegenüber anderen Pharmaka, z.B. Benzodiazepinen <sup>490</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>              | [490]1a                      | B          |
| B3.6<br>Topische Gabe von Lidocain in verschiedenen Präparationen kann zur Schmerzlinderung bei Verbandswechseln beitragen und kann zum Verbandswechsel eingesetzt werden <sup>491</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i> | [491]1b                      | 0          |
| B3.7<br>Virtuelle Realität (VR) sollte zusätzlich zur pharmakologischen Therapie von Schmerz und Angst als non-pharmakologisches Adjuvans verwendet werden <sup>492</sup> .<br><i>down-grading: Verfügbarkeit</i>                                   | [492]1a                      | B          |

## a. Das brandverletzte Kind

| Empfehlung   | LoE                           | GoR |
|--|-------------------------------|-----|
| B3a.1<br>Zur Analgesie und Sedierung für Verbandswechsel brandverletzter Kinder sollen standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme eingesetzt werden <sup>493</sup> .<br><i>up-grading: klinische Relevanz</i>   | [493]5                        | A   |
| B3a.2<br>Für den Prozedurenschmerz sollte Ketamin gegenüber Opioiden bevorzugt eingesetzt werden <sup>494</sup> .  | [494]2b                       | B   |
| B3a.2<br>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 <sup>495, 496, 497</sup> .<br><i>down-grading: Verfügbarkeit</i> | [495]1b<br>[496]1b<br>[497]1b | B   |
| B3a.3<br>Zur prozeduralen Sedierung zum Verbandswechsel brandverletzter Kinder kann Dexmedetomidin verwendet werden <sup>498</sup> .<br><i>down-grading: off-label-use</i>   | [498]1b                       | 0   |

Bei brandverletzten Patienten ist eine suffiziente Schmerzausschaltung mit einer adäquaten Bewusstseinsdämpfung und Ausschaltung psychischer Belastungen wichtig. Es sollte eine ausreichende vegetative Dämpfung auch zur Reduktion eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs angestrebt werden. Die wichtigen diagnostischen und therapeutischen Interventionen müssen toleriert werden mit dem Ziel der Aktivierung und Wiedererlangung der Koordination. Im Vordergrund steht nicht zuletzt die „Stabilisierung“ der Hauttransplantate.

Bei Schwerbrandverletzten kann eine adäquate „Basisanalgesie“ erforderlich sein. Bei Prozeduren wie z.B. Verbandswechsel, Wundreinigung im Therapiebad etc. kann aufgrund des „Prozedurenschmerzes“ eine zusätzliche Analgesie und/oder prozedurale Sedierung erforderlich sein. Dazu sollten multimodale Konzepte bestehend aus Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Maßnahmen angewendet werden. Besonders bei Kindern haben sich



standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme etabliert.

### **Opioide**

Als „Second line“ werden die Opioide Sufentanil, Fentanyl und/oder Remifentanyl verwendet. Bei schwerbrandverletzten Patienten bietet die Anwendung von Remifentanyl Vorteile. Diese Patientengruppe benötigt sowohl eine ausreichende Basisanalgesie als auch eine adäquate Analgesie für Verbandswechsel. Gleichzeitig soll bei schwerbrandverletzten Patienten aufgrund der hohen tubus-assoziierten Infektionsraten die Beatmungszeit so kurz wie möglich gehalten werden. Im Rahmen einer deskriptiven Studie konnten Andel H et al.<sup>222</sup> feststellen, dass bei dieser speziellen Patientengruppe die Verwendung von Remifentanyl zur Langzeitanalgesie trotz ausgeprägter Tachyphylaxie problemlos möglich war und insbesondere bei kurz andauernden schmerzhaften Eingriffen eine titrierte Analgesie nebenwirkungsfrei durchgeführt werden konnte.

### **Koanalgetika und topisch angewendete Lokalanästhetika**

Neben dem topisch angewendeten Lokalanästhetikum Lidocain, stehen als Koanalgetika zusätzlich u.a. Gabapentin und Ketamin zur Verfügung. Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs bei Brandverletzten verwendet werden. Auch bei Kindern ist der Einsatz von Ketamin der alleinigen Gabe von Opioiden zur Analgesie beim Prozedurenschmerz überlegen. Zu beachten ist, dass die alleinige Gabe von Ketamin bei Kindern nicht sinnvoll ist und mit Propofol oder Dexmedetomidin kombiniert werden sollte<sup>499</sup>.

Gabapentin kann zur Reduktion des sekundären neuropathischen Schmerzes nach Verbrennungstraumata beitragen<sup>500,501</sup>.

Es gibt keine Präferenz für ein bestimmtes Analgetikum oder eine Kombination von Analgetika. Aufgrund der Kreislaufstabilität und der weitgehend unbeeinträchtigten Funktion des Magen-Darm-Traktes kann Ketamin zur Analgesie Schwerbrandverletzter indiziert sein<sup>502</sup>.

### **Sedierung**

Aufgrund von klinischer Erfahrung, guter Kreislaufstabilität und guter Analgesie sind in der Literatur<sup>502,489</sup> Ketamin und Midazolam beschrieben. Die Anwendung von Propofol unterliegt der Limitierung durch die mögliche Triggerung eines Propofol-Infusionssyndroms<sup>503</sup>. Für die

Anwendung von Inhalationsanästhetika liegen lediglich Fallberichte<sup>504</sup> vor. Clonidin kann als adjuvantes Medikament empfohlen werden. In einer Meta-Analyse wurde die Überlegenheit von Alpha-2-Agonisten, im Besonderen von Dexmedetomidin, zur Sedierung Brandverletzter (bei Kindern off-label-use) herausgestellt<sup>490</sup>.

### **Nicht-pharmakologische Verfahren**

Nicht-pharmakologische Verfahren, wie Massage in nicht verbrannten Arealen, sowie Hypnose in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich zu einer reinen Opiatanalgesie Schmerzscores durch Reduktion von Stress (gemessen am Plasma-Cortisolspiegel) und sollten insbesondere bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden<sup>495,497</sup>. Der Einsatz von Verfahren der virtuellen Realität hat sich als effektiv in der additiven Therapie akuter Schmerzen, im Besonderen des Prozedurenschmerzes bei Brandverletzten erwiesen<sup>492</sup>.

#### 4) Polytraumatisierte Patienten

| Empfehlung   | LoE   | GoR |
|--|---|-----|
| B4.1<br>Ketamin kann in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol für Kurzeingriffe benutzt werden.  | 5   | 0   |
| B4.2<br>Etomidate sollte nicht mehr für eine prozedurale Sedierung bei polytraumatisierten Patienten verwendet werden <sup>505, 506, 507, 508, 509</sup> .<br><i>up-grading: Inkonsistente Evidenz</i> | [505]3b<br>[506]1b<br>[507]2b<br>[508]1a<br>[509]1a | B   |

Zur Behandlung des Polytrauma wird auf die AWMF-Leitlinie zur Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung verwiesen (AWMF-Register Nummer 012/019)<sup>510</sup>. Im Folgenden soll nur auf die für die vorliegende Leitlinie relevanten Inhalte Bezug genommen werden.

Als Polytrauma bezeichnet man mehrere gleichzeitig auftretende Verletzungen in verschiedenen Körperregionen, wobei mindestens eine Verletzung oder die Kombination mehrere Verletzungen lebensbedrohlich ist. Die häufigsten Ursachen sind Verkehrsunfälle und Stürze aus großer Höhe. Schwerverletzte können einen sehr hohen Analgetikabedarf haben, das individuelle Schmerzniveau dieser Patienten wird durch ärztliche und pflegerische Mitarbeiter auf der ITS häufig unterschätzt<sup>80</sup>.

Um eine analgetische Unterversorgung zu vermeiden, ist hier noch mal mit Nachdruck auf den Einsatz der bekannten validierten Scoringinstrumente hinzuweisen, die möglichst 8-stündlich eingesetzt werden sollten (s. Kapitel Monitoring).

In der Literatur wird keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz zur Analgesie bei Schwerverletzten herausgestellt. Sowohl Opioide (Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil) als auch Ketamin<sup>511</sup> (S-Enantiomer, Razemat) und adjunktiv Clonidin werden klinisch eingesetzt. Sufentanil ist nicht explizit zur Analgosedierung kritisch Kranker zugelassen. Langjährige positive Erfahrungen im klinischen Einsatz und die günstigen pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz sprechen jedoch für den Nutzen von Sufentanil zur Analgosedierung polytraumatisierter Patienten<sup>209, 210, 211, 512</sup>. Bei Patienten mit begleitenden

Verletzungen des Zentralnervensystems und der Notwendigkeit repetitiver neurologischer Evaluationen kann die kontinuierliche Applikation von Remifentanyl (<72h) sinnvoll sein<sup>215</sup>. Bei Schwerverletzten ohne begleitendes Schädel-Hirn-Trauma kann der Einsatz von Remifentanyl/Propofol im Vergleich mit Sufentanyl/Propofol eine schnellere Erholung und neurologische Beurteilung nach Unterbrechung der Analgosedierung ermöglichen<sup>223</sup>. Der Einsatz einer thorakalen Epiduralanalgesie bei Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma und Rippenfrakturen kann sich günstig auf die Beatmungsdauer auswirken, wenn Lokalanästhetika verwendet werden. Hinsichtlich der Verweildauer und der Mortalität ist die epidurale Therapie der systemischen Therapie nicht überlegen<sup>513</sup>.

Typische Prozeduren wurden bei kritisch Kranken als schmerzhaft identifiziert. Neben der Anlage/Entfernung von Kathetern und Drainagen, sowie endotrachealem Absaugen sind bei Schwerverletzten vor allem Verbandswechsel, die Mobilisation und Lagerungsmanöver mit erheblichen Schmerzen verbunden<sup>514,515</sup>. Für kritisch kranke, traumatologische Patienten liegen keine Vergleichsstudien zur Überlegenheit bestimmter Pharmaka bei der Therapie prozeduraler Schmerzen vor. Der Einsatz von Ketamin in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol für Kurzeingriffe hat sich in der Praxis bewährt<sup>338</sup>. Die Literatur zur prozeduralen Sedierung mit Etomidate bei polytraumatisierten Patienten wird auf Grund der akuten Nebennierensuppression vielfach abgelehnt, obwohl bisher keine dauerhaften Auswirkungen auf den Heilverlauf berichtet wurden. Auf Grund der hohen Anzahl nebenwirkungsarmer und sicherer Alternativen zur prozeduralen Sedierung bei Polytraumatisierten abzuwägen. Für die Sedierung Schwerverletzter kann aus der Literatur keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz empfohlen werden.

Ebenso wie bei allen anderen Patienten sollte bei der Substanzwahl die erwartete Sedierungsdauer berücksichtigt werden<sup>142</sup> und es sollte sowohl ein Sedierungsziel formuliert werden, als auch eine regelmäßige, möglichst 8-stündliche Kontrolle der Sedierung erfolgen (s.Kapitel Monitoring).

Eine effektive Sedierung polytraumatisierten Patienten kann sowohl mit Midazolam als auch mit Propofol erfolgen<sup>284, 516, 517</sup>. Propofol ist vorteilhaft, wenn rasches Erwachen für eine regelmäßige neurologische Beurteilung oder im Rahmen des Weanings vor Extubation erwünscht ist<sup>142, 284</sup>.

Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass eine zielgenaue Sedierung problematisch sein kann: In einer prospektiven Untersuchung an 30 polytraumatisierten Patienten war der Einsatz

von Propofol im Vergleich zu Midazolam häufigsten mit einer Untersedierung assoziiert, während Lorazepam häufiger mit einer Übersedierung assoziiert war<sup>292</sup>. Alpha-2-Agonisten können als Adjuvanzen neben Midazolam und Propofol eingesetzt werden; anhand der vorliegenden Literatur ist allerdings keine generelle Empfehlung möglich.

Das Delir ist bei Traumapatienten mit einer Verlängerung des Intensiv- und Krankenhausbehandlung assoziiert<sup>518</sup>. Ältere chirurgische Intensivpatienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen<sup>519</sup>. Delir-Prädiktoren beim Traumapatienten sind das Alter (>45a), positiver Blutalkoholtest bei Aufnahme, sowie MCV > 98fl und eine kontinuierliche Benzodiazepintherapie (Lorazepam, Midazolam)<sup>9</sup>. Im chirurgischen Patientengut zeigen ca. 50% der polytraumatisierten Patienten und 20% der stationär behandelten Patienten einen chronischen Alkoholabusus<sup>520</sup>. Alkoholkrankheit und Alkoholentzugssyndrom führen im Rahmen der Intensivtherapie nach schwerem Trauma zu einer signifikant erhöhten Komplikationsrate und Verlängerung der Intensiv- und Krankenhausbehandlung. Aufgrund des erhöhten Risikos soll daher insbesondere bei Traumapatienten auf das Auftreten eines Delirs mit hoher Aufmerksamkeit geachtet werden<sup>518</sup>, um assoziierte Komplikationen zu vermeiden.

Für den Weaningprozess wurde für Traumapatienten der Nutzen strukturierter Protokolle gezeigt. Durch den Einsatz von kombinierten Sedierungs- und Weaning - Protokollen konnte die Beatmungsdauer reduziert werden. Falls eine Sedierung erforderlich sein sollte, muss die Sedierungstiefe als Ziel festgelegt und regelmäßig überprüft werden<sup>257,521</sup>. Bei einer tiefen Sedierung war eine prozessierte EEG-Steuerung (BIS) in Bezug auf die intensivstationäre Behandlungsdauer überlegen gegenüber einer Gruppe ohne EEG-basiertes Monitoring. Ferner konnte Agitation vermieden werden<sup>522</sup>.

## 5) Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck

| Empfehlung   | LoE                           | GoR |
|--|-------------------------------|-----|
| B5.1<br>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 engmaschige durchgeführt werden <sup>523</sup> . | [523]1a                       | A   |
| B5.2<br>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 <sup>524</sup> .   | [524]1a                       | A   |
| B5.3<br>Ketamin-Razemat sollte bei kontrollierter Beatmung (paCO <sub>2</sub> konstant) und additiver Sedierung mit GABA-Rezeptor-Agonisten (Unterdrückung der exzitatorischen Komponente) auch bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension erwogen werden <sup>525,526</sup> .<br><i>down-grading: off-label-use</i>                              | [525]1a<br>[526]1a            | B   |
| B5.4<br>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 <sup>525,526</sup> .<br><i>down-grading: off-label-use, individuelle Indikationsstellung</i>  | [525]1a<br>[526]1a            | B   |
| B5.5<br>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 <sup>336, 337</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>  | [336]2b<br>[337]2b            | 0   |
| B5.6<br>Eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden (Remifentanyl, Sufentanyl, Fentanyl, Morphin) sollte bei Patienten mit intrakranieller Hypertension stets unter Kontrolle des MAP erfolgen <sup>337, 527, 336</sup> .  | [337]2b<br>[527]2b<br>[336]2b | B   |
| B5.7<br>Auf Grund der günstigen Pharmakokinetik und der damit verbundenen  | [215]2b                       | B   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| 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) <sup>215 305</sup><br>528 529 227   | [306]2a<br>[528]2a<br>[529]2a<br>[227]2b |   |
| B5.8<br>Bolusgaben von Opioiden sollten möglichst vermieden werden und nur in Ausnahmen unter MAP- und ICP-Kontrolle gegeben werden <sup>530</sup> .<br><i>down-grading: Steuerungsproblem</i>   | [530]1a                                  | B |
| B5.9<br>Ein Propofol-basiertes oder ein Midazolam-basierten Sedierungs-Regime zur Sedierung Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten sind gleichermaßen sicher. Wenn rasche neurologische Beurteilbarkeit gewünscht ist, sollte Propofol bevorzugt werden <sup>530</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>  | [530]1a                                  | B |
| B5.10<br>Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie zur Prophylaxe einer intrakraniellen Hypertension soll bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht erfolgen <sup>524 531 532</sup> .   | [524]1a<br>[531]1b<br>[532]1b            | A |
| B5.11<br>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 <sup>533 534 535 536</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i> | [533]1a<br>[534]1a<br>[535]1b<br>[536]1b | B |

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist Folge einer Gewalteinwirkung auf den Schädel, die zur Funktionsstörung und/oder Verletzung des Gehirns führt. Die Einteilung in Schweregrade orientiert sich an der Glasgow Coma Scale (GCS), dabei wird der unmittelbar posttraumatisch erhobene GCS zur Einteilung herangezogen, weil dieser nachweislich prognostische Relevanz hat<sup>537</sup>. Demnach wird ein SHT mit einem GCS 13 - 15 als „leicht“, mit einem GCS 9 - 12 als „mittelschwer“ und mit einem GCS 3 - 8 als „schwer“ bezeichnet. Insbesondere bei bewusstlosen Patienten, bei denen unter Umständen keine Hinweise auf den Trauma-Mechanismus vorliegen und die keine Angaben zu ihren Beschwerden machen können, müssen außerdem möglicherweise lebensbedrohliche Verletzungen anderer Organsysteme ausgeschlossen werden. Etwa 60% aller polytraumatisierten Patienten weisen ein SHT unterschiedlichen Schweregrades auf (Jahresbericht

2008 des DGU-Traumaregisters). Bei ca. 15% der Patienten mit SHT liegt eine Begleitverletzung der Halswirbelsäule vor.

Laut einer aktuellen Statistik erleiden in Deutschland etwa 248 000 Einwohner pro Jahr ein Schädel-Hirn-Trauma, davon 2750 mit Todesfolge. Dabei sind 91% als leicht, 4% als mittelschwer und 5% als schwer einzustufen<sup>538</sup>. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie stellt das schwere Schädel-Hirn-Trauma immer noch die Haupttodesursache der unter 45-jährigen dar<sup>539</sup> und ist eine der führenden Ursachen für dauerhafte Invalidität.

Man unterscheidet bei Schädel-Hirn-Verletzungen zwischen dem Primärschaden und dem Sekundärschaden. Der Primärschaden entspricht der unmittelbar mit der Gewalteinwirkung eintretenden Schädigung des Gehirns (Kontusionen, axonale Scherverletzungen, Gefäßverletzungen), die meist irreversibel ist. Der Sekundärschaden ist die Folge einer Kaskade von pathophysiologischen Reaktionen, die zur Entstehung eines Hirnödems oder einer zerebralen Ischämie mit intrakranieller Hypertension führen und die Schädigung des Gehirns verstärken kann. Diese Kaskade wird vor allem durch den Primärschaden ausgelöst, kann aber durch die im Rahmen von Begleitverletzungen auftretende Hypoxie und hämodynamische Instabilität weiter verstärkt werden. Im Mittelpunkt der Behandlung von Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten steht daher die Reduktion des Sekundärschadens.

Das schwere Schädel-Hirn-Trauma stellt eines der wichtigsten Krankheitsbilder neurochirurgischer und interdisziplinärer Intensivmedizin dar. Eine adäquate Analgesie und Sedierung sind in der intensivmedizinischen Therapie dieser Patienten dabei unumstrittener Konsens, auch wenn bislang keine ausreichenden Daten vorliegen, dass die Analgosedierung per se den intrakraniellen Druck senkt und das neurologische Outcome positiv beeinflusst (<sup>524</sup>LoE 1a). Sie steht daher auch am Anfang vieler Therapiealgorithmen zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks<sup>540</sup> weil psychomotorische Unruhe, Schmerzen und vegetativer Stress den intrakraniellen Druck (ICP), den zerebralen Blutfluss (CBF) bzw. den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und den zerebralen Stoffwechselgrundumsatz für Sauerstoff (CMRO<sub>2</sub>) ungünstig beeinflussen können. Insofern leistet eine adäquate Analgosedierung einen essentiellen Beitrag zur Vermeidung oder Begrenzung des sekundären Hirnschadens. Dabei sollte, wie in den Leitlinien der Brain Trauma Foundation



vorgegeben, natürlich auch eine invasive Überwachung des ICP und damit des CPP erfolgen. Demnach ist ein ICP-Monitoring bei Patienten mit schwerem SHT indiziert, wenn entweder ein pathologischer computertomographischer Befund oder - bei initial unauffälligem Schädel-CT - einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Alter > 40 Jahre, ein- oder beidseitige Beuge- oder Strecksynergismen, systolischer Blutdruck < 90 mmHg (<sup>533</sup>LoE 1a).

Das gewählte Sedativum/Analgetikum sollte auch bei kritisch kranken Patienten mit zerebraler Grunderkrankung die bereits im allgemeinen Teil der Leitlinie geforderten Anforderungen und Eigenschaften (u.a. Erleichterung der mechanischen Ventilation, vegetative Abschirmung, geringe kardiovaskuläre Depression, suffiziente Analgesie und Anxiolyse, schneller Wirkungseintritt und kurze Wirkdauer, keine Akkumulation oder Bildung aktiver Metabolite, leichte Titrierbarkeit) erfüllen. Darüber hinaus sollte das ideale Sedativum/Analgetikum in der Neurointensivmedizin den ICP senken unter Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP, die zerebrale Hämodynamik einschließlich der Autoregulation erhalten, den zerebralen Stoffwechselgrundumsatz für Sauerstoff (CMRO<sub>2</sub>) reduzieren, antikonvulsive und neuroprotektive Eigenschaften besitzen und eine rasche neurologische Beurteilung des Patienten nach Pausierung der Substanz ermöglichen (<sup>528</sup>, LoE 2a).

Da eine Analgosedierung unter Umständen dem Ziel, den neurologischen Zustand des Patienten zu beurteilen, auf eine Verschlechterung reagieren und aus der Verbesserung einen Therapieerfolg ableiten zu können, entgegensteht, müssen hier Kompromisse eingegangen werden. Daher sollte eine Kombinationstherapie aus möglichst kurzwirksamen Substanzen gewählt werden, um eine rasche neurologische Beurteilbarkeit zu ermöglichen. Hier bieten sich -je nach Indikation und zu erwartender Dauer von Analgosedierung und Beatmung- Kombinationen aus einem Sedativum (Propofol, kurzwirksame Benzodiazepine) und einem Analgetikum (Opioide, Ketamin) an. Sedierungskonzepte, die eine tägliche Unterbrechung der Analgosedierung fordern<sup>129</sup>), sind bei Patienten mit zerebraler Grunderkrankung bislang nicht ausreichend evaluiert worden.

Neben einer adäquaten Analgesie, die bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten aufgrund der bestehenden Verletzungen, fachpflegerischer Maßnahmen und eventueller

chirurgischer Interventionen unerlässlich ist, wird in der Akutphase der intensivmedizinischen Behandlung eine tiefe Sedierung (entsprechend RASS -5) angestrebt, insbesondere wenn eine intrakranielle Hypertension mit einem ICP > 15-20 mmHg vorliegt (<sup>541 533</sup>, LoE 1a). Die in den folgenden Abschnitten ausgeführten Besonderheiten der Analgesie und Sedierung bei Patienten mit schwerem SHT beziehen sich insbesondere auf diese Akutphase. In der Weaning-Phase nach Normalisierung des ICP gibt es in dieser Patientengruppe keine wesentlichen Unterschiede zu den im allgemeinen Teil dieser Leitlinie formulierten Analgosedierungszielen und -algorithmen.

Unter den Evidenz-basierten Leitlinien, die sich mit dem Thema „Analgosedierung in der Intensivmedizin“ auseinandersetzen, gibt es nur wenige, die sich explizit mit schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten befassen. In den US-amerikanischen Leitlinien der Society of Critical Care Medicine zur Analgosedierung von erwachsenen<sup>142</sup> bzw. pädiatrischen Intensivpatienten<sup>542</sup>) wurden diesbezüglich keine Empfehlungen abgegeben. In den 2007 aktualisierten Leitlinien zur Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas der Brain Trauma Foundation wurden dagegen nach Evidenz-basierter Bewertung der vorliegenden Daten drei Level II-Empfehlungen ausgesprochen, auf die auch in den folgenden Abschnitten eingegangen werden wird<sup>533</sup>, LoE 1a: “Prophylactic administration of barbiturates to induce burst suppression EEG is not recommended.”

“High-dose barbiturate administration is recommended to control elevated ICP refractory to maximum standard medical and surgical treatment. Hemodynamic stability is essential before and during barbiturate therapy.”

“Propofol is recommended for the control of ICP, but not for improvement of mortality or 6 month outcome. High-dose propofol can produce significant morbidity.”

Daneben hat auch die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie in ihrer zuletzt 2007 aktualisierten S2-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“ zwei Empfehlungen zu diesem Thema erarbeitet, die beide mit dem Empfehlungsgrad 0 versehen wurden (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/008-001.htm>):

„Die (Analgo-)Sedierung per se hat keinen ICP-senkenden Effekt. Unruhezustände unter abnormer Eigenatmung können aber zur ICP-Erhöhung führen, die sich günstig beeinflussen lassen. Durch die verbesserte Beatmung lässt sich darüber hinaus eine bessere Oxygenierung erreichen.“

„Die Gabe von Barbituraten, die in früheren Leitlinien bei anderweitig nicht beherrschbaren Hirndruckkrisen empfohlen wurde, ist nicht ausreichend belegt<sup>534</sup>. Auf die negativ inotrope Wirkung, den möglichen Blutdruckabfall und die Beeinträchtigung der neurologischen Beurteilbarkeit bei Barbituratgabe muss geachtet werden.“

In einem aktuellen systematisches Review wurden die unterschiedlichen Wirkstoffe zur Sedierung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma beschrieben: In Bezug auf Outcome, ICP oder CPP in intensivmedizinisch-behandelten Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma zeigt sich keine Überlegenheit eines bestimmten Wirkstoffs<sup>530</sup>. Propofol, Midazolam, Ketamin und Sufentanil werden als gleich sicher eingestuft. Die Evidenz (und Zulassungsbedingungen) für einen Einsatz von Dexmedetomidin bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist derzeit noch zu gering<sup>543-545</sup>. Die Anwendung von inhalativen Sedativa bei Patienten mit erhöhtem ICP ist nach wie vor kontraindiziert.

## **Monitoring**

Im allgemeinen Teil dieser Leitlinie ist bereits ausdrücklich auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen und systematischen Überprüfung und ggf. Anpassung der Sedierungstiefe und der analgetischen Abschirmung hingewiesen worden. Hierzu stehen unterschiedliche subjektive und objektive Monitoring-Instrumente zur Verfügung, die zum Teil auch für den Einsatz in der Intensivmedizin validiert worden sind. Bei kritisch kranken Patienten mit einer strukturellen oder metabolischen ZNS-Erkrankung kann es jedoch mitunter schwierig sein zu differenzieren, ob eine Bewusstseinsstörung durch den Effekt der Analgosedierung oder die Auswirkungen der ZNS-Pathologie selbst bedingt ist.

### **Klinische Monitoring-Instrumente**

Für kritisch kranke Patienten mit zerebraler Grunderkrankung ist bislang keines der zur Verfügung stehenden subjektiven Monitoring-Instrumente wie die Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS), die Sedation-Agitation-Scale (SAS) oder die Ramsay Scale ausreichend validiert worden, so dass diesbezüglich keine Empfehlung für den Einsatz eines bestimmten Scoring-Systems ausgesprochen werden kann<sup>546</sup>. Für intensivstationäre Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen wurde zur Beurteilung der Sedierungstiefe die RASS, für die Analgesie die NRS, BPS und NCS-R, sowie als Delirmonitorung die ICSDC, bei Patienten mit Schlaganfall der CAM-

ICU eingesetzt<sup>546-548</sup>. Entscheidend ist jedoch auch hier, dass ein Monitoring-Instrument konsequent genutzt wird und sich für dieses Patientenkollektiv daraus klar definierte Handlungsabläufe ergeben.

Daneben sind eine regelmäßige und profunde neurologische Untersuchung, die nicht nur Anhaltspunkte für den Bewusstseinszustand und die Sedierungstiefe liefert, sondern auch eine Verbesserung oder Verschlechterung der Grunderkrankung anzeigen kann, sowie die Orientierung an hämodynamischen und respiratorischen Parametern, die Hinweise auf eine Über- oder Untersedierung oder eine unzureichende analgetische Abschirmung geben können, unerlässlich. Nach systematischem Review der Literatur empfiehlt das Expertenpanel der *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM)<sup>523</sup> weitere Diagnostik in Abhängigkeit vom neurologischen Untersuchungsbefund und die Festlegung von Sedierungsziele die eine neurologische Untersuchung möglich machen (ausgenommen es liegen Kontraindikationen vor).

#### Apparative Monitoring-Verfahren

Insbesondere bei Patienten, die - wie es in der Akutphase des schweren SHT oft erforderlich ist - eine tiefe Analgosedierung und in Ausnahmefällen sogar eine neuromuskuläre Blockade benötigen, lässt sich die Sedierungstiefe durch subjektive Scoring-Systeme nicht oder nur unzureichend beurteilen. Hier kommen apparative Zusatzverfahren zum Einsatz.

Eine kontinuierliche EEG-Ableitung, die heutzutage in der intensivmedizinischen Praxis als 2- bis 4-Kanal-EEG durchgeführt wird, gilt nach wie vor als die Methode, mit der unterschiedliche Grade einer tiefen Sedierung am besten abgebildet werden können (<sup>549</sup>). Allerdings ist die kontinuierliche Beobachtung und Interpretation des EEGs in der klinischen Routine nicht praktikabel, so dass mathematische Algorithmen entwickelt wurden, mit denen bestimmte EEG-Parameter prozessiert und in Zahlenwerten wiedergegeben werden. Einen neueren EEG-Auswertungsalgorithmus stellt der Bispektrale Index (BIS) dar, der aus bestimmten Parametern des EEG-Rohsignals einen Zahlenwert zwischen 0 (isoelektrisches EEG) und 100 (maximaler Wachwert) generiert. Er wird in der Anästhesie zur Überwachung der intraoperativen Narkosetiefe und mittlerweile auch in der Intensivmedizin eingesetzt. Einige Studien bei kritisch kranken Patienten haben jedoch gezeigt, dass der vom BIS-Monitor angezeigte Wert nicht immer mit der klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe übereinstimmt. Zum einen beruhen subjektive Scoring-Systeme und die klinische

Untersuchung zumindest teilweise auf der Mitarbeit des Patienten und bilden daher sehr tiefe Sedierungsstadien nicht zuverlässig ab (<sup>147</sup>; <sup>550</sup>; <sup>551</sup>; <sup>552</sup>). Zum anderen können beispielsweise bei nicht muskelrelaxierten Patienten Artefakte, die durch die muskuläre Aktivität hervorgerufen werden, zu falsch hohen BIS-Werten führen (<sup>553</sup> <sup>554</sup> <sup>153</sup>).

Für kritisch kranke Patienten mit zerebraler Grunderkrankung gibt es bislang nur wenige Studien mit geringer Fallzahl und aufgrund des Studiendesigns eingeschränkter Aussagekraft, die sich mit dem Einsatz des BIS zum Monitoring der Sedierungstiefe beschäftigen. So zeigten Deogaonkar et al. an 30 beatmeten Patienten mit einer ZNS-Pathologie (ausgenommen SHT), die nur teilweise analgosediert waren und bei denen die angestrebte Sedierungstiefe RASS  $\leq 0$  bzw. SAS  $\leq 4$  betrug, dass der BIS (BIS XP™) signifikant mit den Scoring-Systemen RASS, SAS und GCS korrelierte unabhängig davon, ob die Patienten sediert waren oder nicht (<sup>555</sup>, LoE 4). Cottenceau et al. untersuchten an 11 Patienten mit schwerem SHT und hochdosierter Barbiturat-Therapie mit Thiopental aufgrund einer therapierefraktären intrakraniellen Hypertension, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen einem bestimmten BIS-Wert und einer bestimmten Burst suppression-Ratio im EEG gibt, und fanden eine signifikante Übereinstimmung zwischen BIS und 8-Kanal-EEG. Außerdem konnte mit einer Übereinstimmung von 80-90% zwischen BIS und EEG eine Über- bzw. Unterdosierung erkannt werden (<sup>556</sup>). Allerdings wird die Aussagekraft des BIS - wie im übrigen auch bei allen anderen EEG-Auswertungsalgorithmen - bei Patienten mit metabolischen oder strukturellen ZNS-Erkrankungen immer eingeschränkt sein, weil die ZNS-Pathologie selbst bereits zu Veränderungen des BIS-Wertes führen kann (<sup>557</sup>; <sup>558</sup>; <sup>559</sup>). Daher kann bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten keine Empfehlung für das Monitoring der Sedierungstiefe mittels BIS ausgesprochen werden.

Im Unterschied zum EEG, bei dem die elektrische Spontanaktivität des Cortex abgeleitet wird, messen evozierte Potentiale die stimulationsgekoppelte elektrische Aktivität des Cortex und der zuführenden Leitungsbahnen. In der Neurointensivmedizin werden insbesondere die somatosensorisch evozierten Potentiale (SSEP) und die akustisch evozierten Potentiale (AEP) dazu eingesetzt, Funktionsstörungen des Cortex und der entsprechenden Bahnsysteme zu diagnostizieren, die Höhe der Schädigung zu lokalisieren und gegebenenfalls eine Prognoseabschätzung vorzunehmen. AEPs, die besonders robust und einfach abzuleiten sind, werden aber auch immer wieder dazu verwendet, tiefe Sedierungszustände zu überwachen (<sup>151</sup>;

<sup>560</sup>), oft in Kombination mit anderen apparativen Verfahren. Allerdings ist auch diese Methode bislang nicht für kritisch kranke Patienten, insbesondere mit zerebraler Grunderkrankung, validiert<sup>561,562</sup>.

Zusammenfassend erlaubt die aktuelle Datenlage bislang keine Empfehlung für den Einsatz eines bestimmten Sedierungsscores oder apparativen Monitoring-Instruments bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten. Eine regelmäßige neurologische Untersuchung ist bei diesen Patienten obligat.

### **Opioide**

Zur längerfristigen analgetischen Abschirmung werden auch in der Neurointensivmedizin überwiegend Opioide eingesetzt. Bolus-Gaben von Opioiden sollten dabei bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten nach Möglichkeit vermieden werden, weil Hinweise existieren, dass es dabei zu einem signifikanten Abfall des MAP mit autoregulatorischem Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) und des ICP kommt<sup>530</sup>.

In einer Cross-over-Studie an 6 Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension konnten Albanese et al. zeigen, dass es nach der Bolus-Gabe von Sufentanil, Fentanyl und Alfentanil zu einem signifikanten Anstieg des ICP nach 5 Minuten und zu einer signifikanten Reduktion des MAP und CPP kommt<sup>563</sup>. Werner et al. sahen dagegen bei 10 Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension keinen signifikanten Einfluss einer Bolus-Gabe von Sufentanil auf den ICP, auch wenn der ICP nicht signifikant anstieg, wenn es zu einem Abfall des MAP um mehr als 10 mmHg kam<sup>564</sup>. Die Aussagekraft dieser Studien ist allerdings begrenzt durch methodische Schwächen im Studiendesign und die geringe Patientenzahl. Auch die kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden sollte bei Patienten mit intrakranieller Hypertension stets unter Aufrechterhaltung eines adäquaten MAP erfolgen (Remifentanil: <sup>215</sup>; Sufentanil: <sup>337</sup> Sufentanil: <sup>565</sup>; Fentanyl/Sufentanil/Morphin: <sup>527</sup>; Fentanyl: <sup>336</sup> jeweils LoE 2b). Dabei ermöglicht eine „target-controlled infusion“ (TCI) von Sufentanil eine kurzfristige Applikation von Opioiden mit hämodynamischer und ICP-Stabilität unter reduzierter kumulativer Dosis<sup>565</sup> LoE 2b). Bei Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension ist in der Regel eine längerfristige tiefe Analgosedierung erforderlich. Wird jedoch die Analgosedierung von Patienten mit neurochirurgischen Krankheitsbildern als kurzfristig, d.h. für weniger als 72 Stunden erforderlich eingeschätzt, bietet Remifentanil aufgrund der günstigen Pharmakokinetik (kurze

Kontext-sensitive Halbwertszeit, fehlende Kumulation, organunabhängige Metabolisierung) und der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit Vorteile gegenüber anderen Opioiden. In einem multizentrischen „open-label“ RCT an 161 beatmeten Patienten mit „acute brain injury“ (Subarachnoidalblutung, isoliertes Schädel-Hirn-Trauma, intrakranielle Hämatome, Meningitis/Enzephalitis, postoperative Nachbeatmung nach elektiven intrakraniellen Eingriffen u.a.) konnten Karabinis et al. zeigen, dass ein „Analgesie-basiertes“ Sedierungsregime mit Remifentanyl und ggf. additiv Propofol oder Midazolam einem „Hypnotika-basierten“ Sedierungsregime mit Fentanyl/Midazolam oder Morphin/Midazolam signifikant überlegen ist bzgl. der neurologischen Beurteilbarkeit, des Erreichens und der Dauer der optimalen Sedierungstiefe und der Beatmungsdauer, ohne dabei negative Auswirkungen auf ICP und CPP zu haben (<sup>215</sup>LoE 2b). In einer retrospektiven Analyse konsekutiver Kohorten an insgesamt 60 Patienten mit Z.n. supratentorieller Hirntumoroperation wiesen Bauer et al. nach, dass die Zeit bis zur Extubation und der Intensivaufenthalt signifikant sowie die Anzahl der CT-Fahrten und der medikamentösen Antagonisierung aufgrund mangelnder neurologischer Beurteilbarkeit nicht signifikant niedriger waren bei Patienten, die zur postoperativen Nachbeatmung Remifentanyl und Propofol anstelle von Fentanyl und Midazolam erhalten hatten <sup>227</sup>; LoE 2b). Remifentanyl kann bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension sicher (ICP, CPP) angewendet werden, wenn paCO<sub>2</sub> und MAP überwacht und konstant gehalten werden.

### **Ketamin**

Ketamin nimmt aufgrund seiner sowohl analgetischen als auch hypnotischen Eigenschaften eine Sonderstellung in der Intensivmedizin ein. In der klinischen Praxis kommt es oft als additive Substanz zum Einsatz, wenn mit einer Kombinationstherapie aus Benzodiazepinen und Opioiden nicht die angestrebte Sedierungstiefe erreicht werden kann. Der Einsatz bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten ist lange Zeit mit Zurückhaltung gesehen worden, basierend auf Studien an wachen und spontan atmenden Probanden und Patienten, bei denen es unter der Gabe von Ketamin-Razemat zu einer Atemdepression mit Hyperkapnie sowie - bedingt durch die sympathomimetische Komponente - zu einem Anstieg des CBF mit konsekutivem Anstieg des ICP gekommen war (<sup>566</sup>; <sup>567</sup>; <sup>568</sup>; <sup>569</sup>). Zwischenzeitlich konnte jedoch eine Vielzahl kleinerer RCTs und Kohortenstudien für das in der klinischen Praxis nicht mehr gebräuchliche Razemat zeigen, dass Ketamin bei intubierten und beatmeten Patienten, bei denen der paCO<sub>2</sub> durch Modifikation der

Beatmungsparameter konstant gehalten werden kann, in Kombination mit GABA-Rezeptor-Agonisten wie Benzodiazepinen und Barbituraten zur Unterdrückung der exzitatorischen Komponente auch bei Patienten mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann. In einem RCT mit 24 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT konnten Kolenda et al. zeigen, dass sich Analgosedierungs-Regime mit Ketamin/Midazolam bzw. mit Fentanyl/Midazolam hinsichtlich der Auswirkungen auf den ICP, die Aufwachzeit und das neurologische Outcome nach 6 Monaten gemessen auf der Glasgow Outcome Scale (GOS) nicht signifikant unterscheiden; lediglich der MAP war bei Patienten, die Ketamin-Razemat erhielten, signifikant höher (<sup>336</sup>; LoE 2b). Ebenso fanden sich in einem Vergleich der beiden Analgosedierungs-Regime Ketamin/Midazolam und Sufentanil/Midazolam bei 25 Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension keine signifikanten Unterschiede bzgl. des ICP, MAP und CPP, der Sedierungs- und Aufwachdauer, des zusätzlichen Sedierungsbedarfs und des neurologischen Outcomes (GOS) nach 6 Monaten <sup>337</sup>; LoE 2b). Ein Vorteil im Einsatz von Ketamin im Vergleich zu Opioiden wird darin gesehen, dass aufgrund der sympathomimetischen Wirkung eine größere hämodynamische Stabilität unter Einsparung von Katecholaminen erreicht werden kann, was wesentlich für die Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdrucks ist <sup>338</sup> und darin enthaltene Referenzen; <sup>339</sup> (jeweils LoE 2a).

Durch den Einsatz von Ketamin-Razemat mit seiner sympathomimetischen Wirkung und Gewährleistung einer hämodynamischen Stabilität kann eine klinisch relevante Reduktion von MAP und CPP vermieden werden.

Für das in der klinischen Praxis eingesetzte Enantiomer S(+)-Ketamin (Ketanest®) gibt es bislang nur wenige klinische Studien, auch wenn davon auszugehen ist, dass sich das Razemat und das Enantiomer nur quantitativ und nicht qualitativ voneinander unterscheiden <sup>338</sup>; LoE 2a). In einem RCT mit 24 Patienten mit schwerem SHT oder aneurysmatischer Subarachnoidalblutung konnten Schmittner et al. zeigen, dass sich Analgosedierungs-Regime mit S(+)-Ketamin/Methohexital und Fentanyl/Methohexital hinsichtlich der Auswirkungen auf ICP, CPP, Sedierungstiefe und die gastrointestinale Motilität nicht voneinander unterschieden; das neurologische Outcome wurde allerdings nur bei Entlassung von der Intensivstation erfasst und war ebenfalls vergleichbar <sup>340</sup> (LoE 2b).

Durch die N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Blockade von Ketamin, die zu einer nicht kompetitiven



Hemmung der neurotoxischen Glutamatwirkung führt, wurde in tierexperimentellen Studien eine neuroprotektive Wirkung nachgewiesen; allerdings gibt es im Tierversuch auch Hinweise darauf, dass Ketamin unter bestimmten Umständen neurotoxisch wirkt<sup>339</sup>(LoE 2a). Leider liegen für Ketamin jedoch - wie für die meisten anderen Analgetika und Sedativa auch - keine klinischen Studien mit großen Fallzahlen vor, die das langfristige neurologische Outcome untersuchen und damit die Frage einer neuroprotektiven Wirkung von Ketamin in der Langzeitsedierung beantworten können.

### **Propofol**

Das Hypnotikum Propofol zeichnet sich durch ein günstiges pharmakokinetisches Profil (kurze Halbwertszeit, keine aktiven Metabolite, geringe Kumulation) aus, das zu einer kurzen Aufwachzeit und damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit des Patienten führt. Daneben reduziert Propofol die CMRO<sub>2</sub>, den CBF und den ICP, unterdrückt ähnlich wie Barbiturate die EEG-Aktivität und wirkt aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften neuroprotektiv<sup>528</sup> LoE 2a; <sup>570</sup> LoE 2a; <sup>305</sup>, LoE 2a). In einer prospektiven randomisierten und doppelblinden Studie aus den 90iger Jahren erhielten 42 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT und intrakranieller Hypertension entweder neben einer Analgesie mit Morphin (1-3 mg/h) als Sedativum Propofol in „niedriger“ ( $\leq 100$  mg/kgKG Gesamtdosis) oder „hoher“ Dosierung ( $> 100$  mg/kgKG Gesamtdosis) oder aber Morphin ohne zusätzliches Sedativum. Dabei konnten Kelly, Goodale et al. 1999 et al.<sup>571</sup> zeigen, dass bei Patienten, die mit Propofol behandelt wurden, sowohl der ICP als auch der Bedarf an zusätzlicher Hirndrucktherapie signifikant gesenkt werden konnte bei signifikant erhöhtem Katecholamin-Bedarf im Vergleich mit der Morphin-Gruppe. Patienten in der Gruppe mit „hoher“ Propofol-Dosierung hatten nach 6 Monaten sogar ein signifikant besseres neurologisches Outcome (GOS) (<sup>571</sup>, LoE 1b). Diese Studie führte dazu, dass in der letzten Aktualisierung der Evidenz-basierten „Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, Analgesics, and Sedatives.“ der Brain Trauma Foundation aus 2007 eine Level II-Empfehlung für Propofol zur Kontrolle der intrakraniellen Hypertension ausgesprochen wurde, nicht ohne auf die mitunter schweren Nebenwirkungen einer Sedierung mit Propofol hinzuweisen (<sup>533</sup> LoE 1a). Zum einen kann der Einsatz von Propofol insbesondere bei hypovolämen Patienten zu einer schweren arteriellen Hypotension und damit zu einer signifikanten Reduktion des MAP und des CPP führen, so dass Propofol nur unter strenger Kontrolle mittels invasiver Blutdruckmessung

und Stabilisierung bzw. Aufrechterhaltung des MAP verabreicht werden sollte<sup>571</sup>, LoE 1b; <sup>528</sup>, LoE 2a; <sup>130</sup>; LoE 2b). Zudem scheint Propofol bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT in Dosierungen über 6-8 mg/kgKG/h die zerebrale Autoregulation zu verschlechtern (<sup>572</sup> LoE 4). Nicht zuletzt besteht die Gefahr eines lebensbedrohlichen Propofol-Infusions-Syndroms mit erhöhter Inzidenz bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten (<sup>573</sup>LoE 2b), so dass Propofol insbesondere bei Patienten mit SHT nicht zur langfristigen Anwendung (> 7 Tage) und nicht in Dosierungen > 4 mg/kgKG/h eingesetzt werden sollte<sup>285</sup>.

In einem monozentrischen RCT mit 100 schwer traumatisierten Patienten, davon 59 Patienten mit schwerem SHT, die länger als 48 Stunden beatmet waren und neben einer Analgesie mit Morphin eine Sedierung entweder mit Propofol, Midazolam oder Midazolam und additiv Propofol bei nicht ausreichender Sedierungstiefe erhielten, waren die Sedierungsregime mit Propofol und Midazolam in der Untergruppe der Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten gleichermaßen sicher im Hinblick auf den ICP, den CPP, die Sedierungsdauer und das Erreichen der angestrebten Sedierungstiefe mit signifikant reduzierter Aufwachzeit in der Propofol-Gruppe, allerdings auf Kosten eines nicht signifikant gehäuften Therapieabbruches bei Hypertriglyzeridämie. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wurden in diesem Kollektiv nicht beobachtet<sup>517</sup> (LoE 1b). Damit können Propofol und Midazolam gleichermaßen sicher und effektiv zur Sedierung schwer Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten eingesetzt werden bei signifikant verkürzter Aufwachzeit für Propofol<sup>574</sup>.

### **Benzodiazepine**

In der Substanzklasse der Benzodiazepine findet Midazolam im europäischen Raum am häufigsten Anwendung in der Sedierung von Intensivpatienten. Es ist aufgrund einer für Benzodiazepine kurzen Wirkdauer und Eliminationszeit gut titrierbar und erscheint im Vergleich mit Diazepam und Lorazepam am besten für eine kontinuierliche intravenöse Gabe geeignet<sup>305</sup>(LoE 2a). Neben den anxiolytischen, amnestischen und antikonvulsiven Eigenschaften hat Midazolam per se keinen Einfluss auf den ICP und den CBF<sup>517</sup>, LoE 1b; <sup>575</sup>); allerdings kann es in hohen Dosierungen ähnlich wie bei den Opioiden zu einer arteriellen Hypotension oder einer Atemdepression mit Hyperkapnie und konsekutivem Anstieg des ICP kommen. Unterliegen MAP und paCO<sub>2</sub> jedoch einer strengen Kontrolle und adjustierenden Therapie, so kann Midazolam auch bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten sicher im Hinblick auf den ICP als kontinuierliche

intravenöse Gabe angewendet werden (<sup>528</sup>LoE 2a; (<sup>305</sup>(LoE 2a).

### **Barbiturate**

Aufgrund ihrer hohen Lipophilie, der insbesondere bei repetitiver oder kontinuierlicher Gabe ausgeprägten Kumulation im Fettgewebe und der damit verbundenen langen Halbwertszeit sind Barbiturate schwer zu titrieren und werden im Bereich der Neurointensivmedizin überwiegend zur Therapie des anderweitig nicht zu beherrschenden erhöhten intrakraniellen Drucks oder des therapierefraktären Status epilepticus eingesetzt <sup>305</sup>(LoE 2a). Barbiturate senken den intrakraniellen Druck über eine Reduktion der CMRO<sub>2</sub> und des CBF <sup>576</sup>, haben eine neuroprotektive Wirkung und bewirken in anästhetischen Dosierungen eine Reduktion der elektrischen Aktivität des Gehirns bis hin zum Burst suppression-Muster im EEG. Allerdings stehen dem klinischen Benefit zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen gegenüber, insbesondere die schwere arterielle Hypotension mit konsekutiver Reduktion des CPP.

Zum Einsatz von Barbituraten bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten existieren nur wenige randomisierte Studien mit hohem Evidenzgrad. Darunter sind im Wesentlichen drei prospektive RCTs zu nennen, die allesamt aus den 80iger Jahren stammen. Schwartz et al. verglichen den Einsatz von Pentobarbital versus Mannitol bei Patienten mit schwerem SHT und erstmaligem Anstieg des ICP > 25 mmHg und fanden bei Patienten mit einer fokalen zerebralen Schädigung keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate, bei Patienten mit einer diffusen zerebralen Schädigung war die Mortalitätsrate in der Pentobarbital-Gruppe sogar signifikant erhöht <sup>531</sup> (LoE 1b). Mit Pentobarbital behandelte Patienten hatten zudem einen signifikant erniedrigten CPP. In einer RCT von Ward et al. an 53 Patienten mit schwerem SHT, die unabhängig von einer intrakraniellen Hypertension unmittelbar nach dem Trauma entweder Pentobarbital oder keine Barbiturate, ansonsten aber die gleiche Standardbehandlung erhielten, fand sich kein signifikanter Unterschied im neurologischen Outcome (GOS) nach einem Jahr. Allerdings wiesen die Patienten in der Pentobarbital-Gruppe signifikant häufiger eine schwere arterielle Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 80 mmHg auf (<sup>532</sup>; LoE 1b). Basierend vor allem auch auf diesen Studien kann keine Empfehlung für eine Barbiturat-Gabe zur Vorbeugung einer intrakraniellen Hypertension gegeben werden <sup>533</sup> (LoE 1a). In einer multizentrischen RCT von Eisenberg et al., in der von 73 Patienten mit schwerem SHT und medikamentös nicht zu beherrschender intrakranieller Hypertension 37 Patienten der Behandlungsgruppe und, bedingt durch ein Cross

over-Design, auch 32 Patienten der Kontroll-Gruppe Pentobarbital erhielten, war die Wahrscheinlichkeit, den ansonsten therapierefraktären ICP-Anstieg zu beherrschen, in der Pentobarbital-Gruppe doppelt so hoch wie in der ursprünglichen Behandlungsgruppe (<sup>535</sup>, LoE 1b). Diese drei Studien flossen in eine Metaanalyse der Cochrane Injuries Group zum Einsatz von Barbituraten bei Patienten mit SHT ein (<sup>534</sup>: Das gepoolte relative Risiko für Tod (Barbiturate versus keine Barbiturate) lag bei 1.09 (95% CI 0.81-1.47), für ein schlechtes neurologisches Outcome (GOS 1-3) bei 1.15 (95% CI 0.81-1.64) und für eine arterielle Hypotension bei 1.80 (95% CI 1.19-2.7). Basierend auf den genannten Daten und in Analogie zu den Evidenz-basierten Leitlinien der Brain Trauma Foundation <sup>533</sup> (LoE 1a) sollte damit bei Patienten mit schwerem SHT zur Senkung einer schweren intrakraniellen Hypertension eine hochdosierte Barbiturat-Therapie unter EEG-Monitoring nur nach Ausreizung aller anderen medikamentösen und chirurgischen Maßnahmen und nur bei hämodynamischer Stabilität durchgeführt werden, ohne dass damit jedoch nachweislich das neurologische Outcome beeinflusst werden kann.

Anhand der Datenlage kann bislang keine Empfehlung für eine bestimmte Substanz innerhalb der Substanzklasse der Barbiturate ausgesprochen werden. In Deutschland kommen in der Neurointensivmedizin v.a. die ultrakurzwirksamen Barbiturate Thiopental und Methohexital zur Anwendung, das in der Vielzahl der vorliegenden Studien angewandte Pentobarbital ist in Deutschland vom Markt genommen worden. Darüber hinaus konnten Perez-Barcena et al. in einer nicht verblindeten RCT bei 44 Patienten mit schwerem SHT und therapierefraktärer ICP-Erhöhung nach Ausschöpfung aller hirndrucksenkenden Maßnahmen der ersten Wahl gemäß den Leitlinien der Brain Trauma Foundation zeigen, dass der Anteil von Patienten mit trotz hochdosierter Barbiturat-Therapie nicht zu beherrschender intrakranieller Hypertension unter Pentobarbital (82%) höher war als unter Thiopental (50%), die Odds Ratio lag bei 5.1, dass Thiopental den ICP effektiver senkt als Pentobarbital. Das Nebenwirkungsprofil und die Komplikationsraten waren in beiden Patientengruppen vergleichbar (<sup>536</sup>, LoE 2b).

### **Neuromuskuläre Blockade**

Wie bereits im allgemeinen Teil dieser Leitlinie ausgeführt, sollte eine neuromuskuläre Blockade bei Intensivpatienten nur in Ausnahmesituationen und stets unter neuromuskulärem Monitoring durchgeführt werden. Als eine der Indikationen zum Einsatz von Muskelrelaxanzien wird dabei

immer wieder der Schädel-Hirn-traumatisierte Patient mit intrakranieller Hypertension genannt (<sup>152</sup>). So gaben in einer Umfrage aus den 90iger Jahren zur Langzeitgabe von Muskelrelaxanzien auf britischen Intensivstationen 41% der Befragten die Erleichterung der mechanischen Ventilation, 13% den Patienten mit kritischer Oxygenierung und 29% den Patienten mit intrakranieller Hypertension als Indikationen an (<sup>577</sup> LoE 5). Bemerkenswert ist, dass durch 91.7% der Befragten das Monitoring der neuromuskulären Blockade rein klinisch durchgeführt wurde.

Dabei gibt es bislang nur wenige Studien, die sich mit dem Einsatz von Muskelrelaxanzien bei Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension befassen. Einige Arbeiten mit nicht randomisiertem Studiendesign und kleinem Patientenkollektiv beschäftigten sich mit den Auswirkungen einzelner Muskelrelaxanzien auf den intrakraniellen Druck und die hämodynamische Stabilität bei Patienten mit intrazerebralen Läsionen. Dabei blieben Bolus-Gaben von Rocuronium und Vecuronium ohne Auswirkungen auf den ICP, MAP und CPP (<sup>578</sup>; LoE 2b). Schramm et al. zeigten außerdem, dass Bolus-Gaben von Cisatracurium bessere ICP- und hämodynamische Stabilität gewährleisteten als Bolus-Gaben von Atracurium (<sup>579</sup>, LoE 4), und in einer Studie an 8 neurochirurgischen Intensivpatienten hatte eine kontinuierliche Gabe von Doxacurium keinen Einfluss auf den ICP, MAP und CPP (<sup>580</sup>, LoE 4), so dass auf der Basis der vorhandenen Daten keine Empfehlung für den Einsatz einer bestimmten Substanz im Hinblick auf deren Auswirkungen auf den intrakraniellen Druck und die hämodynamische Stabilität ausgesprochen werden kann.

Eine kurzfristige Muskelrelaxierung in Bolus-Form kann bei Patienten mit intrakranieller Hypertension im Rahmen von Lagerungsmaßnahmen oder der endotrachealen Absaugung angezeigt sein, wenn zuvor eine adäquate Analgosedierungs-Tiefe erreicht wurde und kurzfristige intrakranielle Druckspitzen z.B. durch einen Hustenreiz vermieden werden sollen. Für eine repetitive oder kontinuierliche Muskelrelaxierung gibt es jedoch bislang keine Hinweise auf eine Verbesserung der intrakraniellen Hypertension oder des neurologischen Outcomes. Prospektive randomisierte Studien diesbezüglich liegen bislang nicht vor und die größte Arbeit beruht auf einer retrospektiven Datenbankanalyse der Traumatic Coma Data Bank des National Institute of Neurological Disorders and Stroke, in der 514 Patienten mit schwerem SHT ausgewertet wurden. Dabei hatten 237 Patienten unmittelbar nach Aufnahme auf die Intensivstation eine kontinuierliche Muskelrelaxierung erhalten. Im Vergleich mit der Patientengruppe, die nicht relaxiert worden war, zeigte sich im neurologischen Outcome auf der

GOS kein signifikanter Unterschied, jedoch war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation signifikant verlängert, es traten signifikant gehäuft Ventilator-assoziierte Pneumonien auf und mehr Patienten (nicht signifikant) entwickelten eine Sepsis (<sup>405</sup>, LoE 2b). Eine kontinuierliche Muskelrelaxierung scheint demnach keinen positiven Einfluss auf das neurologische Outcome zu haben bei möglicherweise schwerwiegenden intensivmedizinischen Komplikationen und sollte daher nicht durchgeführt werden.

## 6) Kardiochirurgische Patienten

| Empfehlung  | LoE                | GoR |
|---|--------------------|-----|
| B6.1<br>Zur Analgesie additiv zur Sedierung sollten kurz-wirksame Opioid-Analgetika wie beispielsweise Remifentanyl <sup>581, 226</sup> verwendet werden.<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i> | [581]1b<br>[226]1b | B   |
| B6.2<br>Bei wachen, adäquaten Patienten sollte eine „Patient-Controlled-Analgesia“ einer „Nurse-Controlled-Analgesia“ vorgezogen werden <sup>582</sup> .<br><i>down-grading: kleine Studien</i>           | [582]1a            | B   |

Nach unkomplizierten kardiochirurgischen Verläufen wird in Fast-Track-Konzepten in der Regel in den ersten zwei Stunden nach der Operation eine Kurzzeitsedierung durchgeführt. Für diese postoperative intensivmedizinische Behandlung wurden zahlreiche Analgesie- und Sedierungsprotokolle entwickelt, deren Verwendung vorteilhaft erscheint<sup>583</sup>. Allerdings ergaben die zugrunde liegenden Studien keine Evidenz bezüglich eines Sedierungsziels, eines Ziel-RASS oder einer Sedierungsdauer. Als Wirkstoffe wurden Propofol<sup>584</sup>, Sevofluran<sup>308, 309, 310</sup>, Ketamin<sup>585</sup> oder Dexmedetomidin<sup>586</sup> als effektiv und sicher bewertet, wobei im fast-track-Konzept Dexmedetomidin Propofol überlegen war<sup>587</sup>.

Das Delirrisiko ist nach kardiochirurgischen Eingriffen mit einer Inzidenz von 26-52% besonders hoch<sup>588</sup>. Das Risiko für ein postoperatives Delir nach einem kardiochirurgischen Eingriff wird u.a. durch den Mitteldruck während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine bestimmt<sup>589</sup>. In einer neueren RCT konnte die intraoperative Gabe von Dexamethason nicht die Inzidenz oder die Dauer des Delirs in den ersten 4 postoperativen Tagen reduzieren<sup>590</sup>. Dies steht im Widerspruch zu einer Meta-Analyse, in der gezeigt wurde, dass eine intraoperative Gabe von Dexamethason das Delirrisiko reduziert. Ferner war die Anwendung von Rivastigmin, Risperidon, Ketamin, Dexmedetomidin, Clonidin und Propofol mit einem reduzierten Risiko für ein Delir assoziiert<sup>591</sup>, während die Gabe von Haloperidol (2 kleinere Studien) nicht effektiv zur Behandlung des Delirs eingesetzt werden konnte<sup>591</sup>. Präoperativ war beispielsweise ein eingeschränkter Geruchssinn mit einem höheren Risiko für ein postoperatives Delir assoziiert<sup>592</sup>. Weitere Risikofaktoren wurden Alter, Depression, Schlaganfall, vorbestehendes kognitives Defizit, Diabetes mellitus und

Vorhofflimmern gefunden<sup>593</sup>.

Als präzipitierende Faktoren waren die Dauer der Operation, die verlängerte Beatmung, die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, erhöhte Inflammationsmarker und Plasma Cortisol-Spiegel, sowie postoperative Komplikationen relevant. Fast-track-Konzepte scheinen somit die Inzidenz für ein postoperatives Delir zu reduzieren<sup>593</sup>.

Gerade bei kardiochirurgischen Patienten wurde eine durch ein Delir erhöhte Mortalität nachgewiesen<sup>594</sup>. Daher ist tägliches Delirscreening mit validem Instrument (wie im allgemeinen Teil empfohlen) besonders wichtig<sup>595,596</sup>.



## 7) Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren

| Empfehlung  | LoE   | GoR      |
|---|---|----------|
| <p><b>B7.1</b><br/>           Besonders unter der Anwendung extrakorporaler Herz- und Lungenersatzverfahren soll ein zielgesteuerter Wachheitsgrad durch regelmäßiges klinisches Monitoring und kontinuierliche Dosisanpassung an den Sedierungsbedarf erreicht werden.<br/> <i>up-grading: klinische Relevanz</i></p>  | 5   | <b>A</b> |
| <p><b>B7.2</b><br/>           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<sup>597</sup>, ein höherer Grad an Wachheit ist mit der Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an physiotherapeutischen Übungen verbunden<sup>598</sup> und ein Ziel-RASS = 0 ist sicher durchführbar<sup>599-603</sup>.</p> | [597]3b<br>[598]4<br>[599]2b<br>[600]4<br>[601]2b<br>[602]3b<br>[603]3b | <b>B</b> |

Der Begriff "Extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren" umfasst verschiedene intensivmedizinische Therapiemodalitäten, die bei Patienten mit hypoxischem oder hyperkapnischem Lungenversagen bzw. Patienten mit Herz-Kreislauf-Versagen eingesetzt werden. Die gebräuchlichsten Verfahren im Lungenversagen sind pumpengetriebene veno-venöse (vv-ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation) und pumpenlose arterio-venöse extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren (pECLA, Pumpless Extracorporeal Lung Assist). Bei Kreislaufversagen durch kardiogenen Schock kommt ein pumpengetriebenes veno-arterielles Ersatzverfahren zum Einsatz (va-ECLS, Extracorporeal Life Support)

Es bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Invasivität einzelner extrakorporaler Herz- und Lungenersatzverfahren bezüglich der verwendeten Gefäßkanülen und des extrakorporalen Blutminutenvolumens. Insbesondere bei vv und va-ECMO, mitunter auch bei pumpenbetriebenen vv-Verfahren zur CO<sub>2</sub>-Elimination sind großlumige Kanülen mit extrakorporalen Blutflussraten von mehreren Litern erforderlich. Daraus ergibt sich ein beträchtliches Potential für akute, vital bedrohliche Komplikationen im Falle von Fehlfunktionen der Geräte, im Extremfall der ungewollten Entfernung von Kanülen. Vor diesem Hintergrund erfordert der Einsatz von extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren ausreichende Sicherheitsmaßnahmen, welche

auch die Verabreichung von Sedativa zum Selbstschutz bei agitierten bzw. deliranten Patienten beinhalten können.

Dabei haben viele Patienten an diesen Verfahren einerseits etliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs<sup>597</sup>. Vor allem diese Patienten müssen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Sedierungstherapie im Sinne der Therapiesicherheit evaluiert werden. Andererseits kommen sämtliche genannte Verfahren in den letzten Jahren auch zunehmend bei wachen und kooperativen Patienten mit RASS=0 zum Einsatz. So konnten Kluge und del Sorbo in retrospektiv gematchten Kohortenstudien zeigen, dass der Einsatz verschiedener Verfahren zur CO<sub>2</sub>-Elimination bei wachen Patienten mit Hyperkapnie mit geringeren Intubationsraten korreliert ist<sup>599,601</sup>. Bei terminal respiratorisch insuffizienten Patienten im Bridging zur Lungentransplantation werden verschiedene extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren bei wachen Patienten erfolgreich angewendet<sup>600,602</sup>. Hoepfer und Sommer beschrieben den Einsatz von vv ECMO bzw. va ECLS in Serien mit spontanatmenden, wachen Patienten mit ARDS bzw. therapierefraktärem Herzversagen<sup>603,604</sup>. In allen Berichten wurde die sichere Durchführung frühzeitiger Mobilisierung und aktiver Physiotherapie beschrieben<sup>605</sup>, was per se wiederum zur Prophylaxe eines Delirs beitragen könnte<sup>34</sup>.

Gemäß einer internationalen Umfrage besteht eine erhebliche Heterogenität der jeweiligen Sedierungspraktiken hinsichtlich verwendeter Substanzen und erreichter Sedierungstiefe<sup>606</sup>. Bei der Auswahl von Sedativa in diesem Setting ist neben den allgemeingültigen Überlegungen zu beachten, dass viele Substanzen unter extrakorporalen Herz- und/oder Lungenersatzverfahren einer veränderten Pharmakokinetik unterliegen<sup>607,608</sup>. Ob im Umkehrschluss Sedativa auch einen klinisch relevanten Einfluss auf die Funktion der Devices haben (beispielsweise durch eine Beeinträchtigung der extrakorporalen Gasaustauschmembranen durch fetthaltige Substanzen wie Propofol), ist nicht ausreichend untersucht.

Die Antwort auf die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer Sedierungstherapie jenseits von Angst-, Schmerz-, und Delirmanagement für Patienten an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren ist hochindividuell im Spannungsfeld zwischen Sicherheitsaspekten und den in dieser Guideline beschriebenen Kriterien eines modernen Sedierungsmanagements, unabhängig von extrakorporalen Verfahren, zu sehen.

## 8) Patienten mit spezieller Lagerungstherapie

Verweis zur S2e-Leitlinie: Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen<sup>609</sup>

Die Lagerungstherapie bestehend aus Bauchlage, überdrehten Seitenlagen, kontinuierlicher lateraler Rotation oder Oberkörper-Hochlagerung dienen der Prophylaxe und Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen und bedürfen eines individuellen Sedierungsziels.

Zur Umlagerung im Rahmen der Lagerungstherapie werden die Patienten in der Regel tief sediert<sup>605, 610</sup>. Unmittelbar nach jeder Umlagerung muss der Ziel-RASS wieder individuell festgelegt werden. Sofern möglich kann ein apparatives Monitoring zur Vermeidung von „burst suppression“ erfolgen, da ein klinisches Monitoring der Sedierungstiefe in Bauchlage nur eingeschränkt möglich ist.

Auch ist zu beachten, dass Positionsänderungen häufig eine Herausforderung für die symptomorientierte Therapie von Angst, Stress und Schmerzen darstellen. Bewegungen/Positionsänderungen des Patienten sind potentiell schmerzhaftere Ereignisse. Daher ist eine symptomorientierte Therapie auch während der Lagerungstherapie fortzuführen und ggf. anzupassen.

**C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern****1) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf bei Kindern****a) Analgesie-Monitoring**

| <b>Empfehlung</b>  | <b>LoE</b>         | <b>GoR</b> |
|--|--------------------|------------|
| C.1.a.1<br>Altersgemäße, validierte Scoringsysteme sollen bei Kindern zur Therapiesteuerung und Überwachung von Analgesie, Sedierung und Delir eingesetzt werden <sup>611</sup> .  | [611]1a            | A          |
| C.1.a.2<br>In der pädiatrischen Intensivmedizin sollen patientenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung, Angst und Delir mit individueller patientenspezifischer Festlegung von Therapiezielen angewendet werden.<br><i>up-grading: klinische Relevanz</i>                                       | 5                  | A          |
| C.1.a.3<br>Kinder sollen nach Möglichkeit ihre Schmerzen selbst einschätzen <sup>612</sup> .<br><i>up-grading: klinische Relevanz</i>  | [612]2b            | A          |
| C.1.a.4<br>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 <sup>613,614</sup> .         | [613]1b<br>[614]1b | A          |
| C.1.a.5<br>Für Kinder etwa ab dem 4. Lebensjahr soll zur Selbsteinschätzung am besten die Faces Pain Scale - Revised <sup>615</sup> verwendet werden. Ab dem Schulalter ist auch der alternative Einsatz numerischer Rating-Skalen oder visueller Analog-Skalen möglich.                                       | [615]1b            | A          |
| C.1.a.6<br>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 <sup>616, 617</sup> . | [616]1b<br>[617]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 <sup>617</sup> .  | [617]1b                       | A |
| C.1.a.8<br>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 <sup>618,619</sup> .<br><i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>                             | [618]2b<br>[619]2b            | A |
| C.1.a.9<br>Eine Evidenz-basierte Empfehlung für eine bestimmte neonatale "Schmerz"-Skala kann derzeit nicht ausgesprochen werden.<br>Bei prolongierten Schmerzzuständen <i>können</i> z.B. die COMFORTneo scale oder die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) angewandt werden <sup>617,620</sup> .<br><i>down-grading: fehlende Evidenz</i>   | [617]1b<br>[620]2b            | O |
| C.1.a.10<br>Die Möglichkeit eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollte</i> nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden <sup>621</sup> . Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Opioid-Entzuges <i>können</i> im Neugeborenenalter der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen die SOS <sup>622</sup> oder das WAT-1 <sup>623</sup> eingesetzt werden.<br><i>down-grading: individuelles Risiko</i> | [621]1a<br>[622]2b<br>[623]1b | B |

### 3.1.1 Allgemeine Hinweise zur Schmerzerfassung

Schmerzerfassung in der Neonatologie und Pädiatrie erfolgt unter Berücksichtigung des Entwicklungsalters des Patienten. Die entwicklungsbedingt unterschiedlichen Schmerzkonzepte von Kindern spiegeln sich auch im Schmerzerleben und in der Schmerzäußerung wieder<sup>624, 625, 626, 627</sup>. Bei Kindern im präverbalen Alter, kognitiv beeinträchtigten oder beatmeten Kindern ist die Ermittlung der individuellen Schmerzen abhängig von der Fremdbeurteilung durch ärztliches und pflegerisches Personal, gegebenenfalls unterstützt durch Hinweise der Eltern. Schmerzeinschätzungen von Eltern sind allerdings nachweislich weniger verlässlich, als die der Kinder; die Zuverlässigkeit der Schmerzberichte von Kindern steigt mit zunehmendem Alter, während die Zuverlässigkeit der Schmerzberichte der Eltern abnimmt, je älter ihr Kind ist<sup>628</sup>.

Grundsätzlich ist bei der Schmerzerfassung zu bedenken, dass die physiologischen Schmerzparameter oder Verhaltensmuster durch Müdigkeit, Erschöpfung oder sedierende

Medikamentengaben aber z.B. auch durch die Unreife bei Frühgeborenen deutlich in ihrer Intensität herabgesetzt sein können und damit auch die Funktionalität der eingesetzten Schmerzmessinstrumente z.T. erheblich einschränken<sup>629</sup>.

Im Kindesalter können entsprechend der individuellen Kommunikationsfähigkeit zwei Methoden der Schmerzerfassung eingesetzt werden: Fremdbeurteilungsverfahren und Selbsteinschätzungsverfahren. Schmerz ist ein subjektives Empfinden, daher sollten Selbsteinschätzungsverfahren bevorzugt angewandt werden. Wenn Selbsteinschätzungsinstrumente nicht genutzt werden können oder deren Ergebnisse zweifelhaft sind, soll eine Fremdeinschätzung zur Ergänzung oder als alleiniges Instrument genutzt werden. Fremdbeurteilungsverfahren sollten dementsprechend grundsätzlich bei Neugeborenen und Kleinkindern bis ca. zum 4. Lebensjahr sowie bei kognitiv beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden. Der Einsatz von Selbsteinschätzungsverfahren eignet sich in der Regel für kognitiv nicht beeinträchtigte wache Kinder ab etwa dem 4. Lebensjahr.

Im pädiatrischen Patientenkollektiv gibt es zwei besonders vulnerable Patientengruppen entsprechend dem „Vulnerable Populations Model“ von Flaskerud und Winslow (1998)<sup>630</sup>, bei denen die Schmerzerfassung noch zusätzlich erschwert ist:

**Sehr unreife Frühgeborene:** Bei sehr kleinen Frühgeborenen nehmen mit zunehmender Anzahl schmerzhafter Prozeduren die sichtbaren Verhaltensäußerungen - im Speziellen das Grimassieren - mit der Zeit ab<sup>631</sup>. Dies ist umso problematischer, als dass gerade Verhaltensäußerungen bei Neugeborenen als hoch sensitive Indikatoren für Schmerzzustände angesehen werden<sup>632-634</sup>. In nur wenigen Studien wurden spezifische Schmerzäußerungen bei sehr unreifen Frühgeborenen untersucht (z.B.<sup>635</sup>). In diesen Studien waren Beugen und Strecken der Extremitäten, Spreizen der Finger, Fäusteln und Lippenbewegungen mit schmerzhaften Prozeduren assoziiert, während Aufschrecken, Zuckungen, Zittern oder Tremor nicht mit Schmerz assoziiert waren. Die bekannten Verhaltensmuster, die Reifgeborene und größere Frühgeborenen bei schmerzhaften Zuständen zeigen, können daher nur bedingt auf sehr unreife Frühgeborene übertragen werden. Daher erfordert insbesondere die Versorgung von sehr unreifen Frühgeborenen, die durch eine lange Verweildauer in der Klinik und einer Vielzahl von schmerzhaften diagnostischen und therapeutischen Interventionen gekennzeichnet ist, neben einem systematischen

Schmerzmanagement die Etablierung standardisierter Strategien zur allgemeinen Stressreduktion und Schmerzvermeidung.

**Neurologisch-kognitiv beeinträchtigte Kinder und Jugendliche:** Bei neurologisch-kognitiv beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen ist die Schmerzerfassung aufgrund der eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit erschwert. Zudem ist es oft schwierig, Schmerzäußerungen von alltäglichen Verhaltensmustern wie Wimmern, Stöhnen, etc. zu differenzieren. Erfahrungsgemäß ist es hilfreich, im engen Austausch mit den Eltern bzw. vertrauten Pflegepersonen die individuellen Äußerungen betroffener Patienten bei Schmerzzuständen zu erfassen<sup>636</sup>.

Beiden dargestellten vulnerablen Patientengruppen ist gemein, dass sie Gefahr laufen, in Bezug auf Schmerzen systematisch unterschätzt zu werden<sup>636-638</sup>.

Gerade bei diesen Kindern ist daher eine kontinuierliche Interpretation bzw. ein kritisches Hinterfragen der Schmerzscores im klinischen Kontext zwingend notwendig.

In der Literatur werden verschiedene Schmerzbeurteilungsinstrumente für unterschiedliche Altersklassen, Patientengruppen und Schmerzsituationen beschrieben, wie z.B. beatmete und nicht-beatmete Patienten, akuter prozeduraler oder prolongierter Schmerz.

Im Folgenden einige Skalen, die zur Evaluierung und Quantifizierung des kindlichen Schmerzes empfohlen werden:

### **3.1.2 Multidimensionale Schmerzmeßinstrumente zur Fremdbeurteilung**

Bei Kindern im präverbalen Alter, kognitiv beeinträchtigten und allen intubierten Patienten, deren Möglichkeiten Schmerzen oder Missempfinden verbal oder durch Verhaltensänderungen ihrer Umgebung mitzuteilen, eingeschränkt sind, erhält das Erstellen einer Schmerzdiagnose eine multifaktorielle Dimension.

#### **3.1.2.1 Schmerzinstrumente für das Neugeborenenalter**

Alle in neonatologischen "Schmerz"-Skalen verwendeten Verhaltensparametern oder physiologischen Kriterien weisen keine Schmerzspezifität auf, so dass mit diesen Skalen lediglich unspezifische Stressreaktionen beurteilt werden können<sup>639</sup>. Eine Bewertung des Ergebnisses im klinischen Kontext ist in dieser Altersgruppe unabdingbar. Die meisten der publizierten

neonatologischen Beurteilungsscores sind für akute, prozedurale Schmerzen validiert und publiziert<sup>640,641</sup>. Es gibt aktuell lediglich drei Skalen, die für die Beurteilung von prolongierten Schmerzzuständen bei Neugeborenen evaluiert wurden: Die „Echelle Douleur Inconfort Nouveau-né“ (EDIN)<sup>642</sup>, die „Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale“ (N-PASS)<sup>626,643</sup> und die „COMFORTneo scale“<sup>617</sup>.

### **Berner Schmerzscore für Neugeborene (BPSN)**

Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten Schmerzes bei Früh- und Reifgeborenen mit und ohne CPAP-Atemunterstützung. Validiert an Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 27-41 Schwangerschaftswochen, umfasst neben verhaltensbezogenen Parametern auch physiologische Größen, kann aber auch ohne Beurteilung dieser eingesetzt werden. Gute Inter- und Intraraterreliabilität sowie Konstruktvalidität. Gute Korrelation mit dem Premature Infant Pain Profile (PIPP) sowie der VAS<sup>644,645</sup>.

### **Premature Infant Pain Profile (PIPP)**

Gut validierter Score zur Erfassung des akuten prozeduralem Schmerzes bei Früh- und Reifgeborenen. Es wird neben den bekannten Variablen wie Verhalten und Vitalparameter auch das Gestationsalter mit 0 - 3 Punkten bewertet<sup>646</sup>.

### **Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)**

Einfach zu handhabende und gut validierte Skala zur Beurteilung der Schmerzintensität bei prozeduralen Maßnahmen bei Früh- und Reifgeborenen. Gesichtsausdruck, Weinen, Atemmuster, Arm- und Beinhaltung sowie der Wachheitsgrad werden beurteilt<sup>647</sup>.

### **Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS)**

Beurteilung von Sedierungstiefe und Schmerzen bei längerzeitig beatmeten und postoperativen Früh- und Reifgeborenen<sup>620,626</sup>. Gute Interraterreliabilität und interne Konsistenz. Bezüglich Schmerzen gute Korrelation mit dem Premature Infant Pain Profile (PIPP Score), korreliert mit der Gabe von Analgetika und Sedativa.

### **COMFORTneo scale**



Die COMFORTneo scale ist eine Adaptation des Comfort B Scores<sup>648</sup> für das Neugeborenenalter. Die benutzten Items sind identisch zum Comfort B Score, lediglich in ihrer Beschreibung wurde eine Adaptation vor allem für den Einsatz bei Frühgeborenen vorgenommen<sup>617</sup>. Gute Korrelation mit Numeric Rating Scales (NRS) für Schmerz und Distress. Korreliert mit der Gabe von Analgetika. Die Evaluation basiert derzeit noch auf einer einzigen monozentrischen Studie.

### **3.1.2.2 Schmerzmessinstrumente für das Kleinkindalter (bis ca. 4. Lebensjahr)**

#### **Comfort-B-Scale**

Speziell entwickelter und getesteter valider Score zur Beurteilung intensivmedizinisch behandlungspflichtiger Kinder<sup>648</sup>. Bei der klassischen Comfort Scale werden acht Variablen, zwei physiologische wie HF und RR und sechs behaviourale wie Mimik, Muskeltonus, Bewegungen, Beatmungstoleranz, Wachheitsgrad und Agitation mit jeweils bis zu fünf Punkten beurteilt. Da die physiologischen Parameter HF und RR im intensivmedizinischen Bereich oft durch kreislaufunterstützende Medikamentengaben beeinflusst sind, wird seit 2005 die adaptierte Comfort - B Scale, die nur die behaviouralen Variablen berücksichtigt, eingesetzt. Bei der Comfort B-Scale werden die Vitalparameter (art. Blutdruck, HF) nicht erfasst; bei nicht beatmeten Kindern wird an Stelle von "Beatmungstoleranz" "Weinen" beurteilt. Die Skala ist somit einfacher zu erheben bei sogar höherer Reliabilität. Sie korreliert zur Einschätzung von Über- und Unterdosierung gut mit dem "Nurse interpretation of sedation score"<sup>649</sup>. Die Comfort-B Scale eignet sich nicht nur zur Beurteilung der Sedierungstiefe beatmeter Kinder sondern auch zur Beurteilung des akuten postoperativen Schmerzes bei diesen Patienten, ggf. mit ergänzender Nutzung der VAS<sup>650</sup>. Ab einem Score von 17 soll analgetisch behandelt werden (bzw. bei VAS ab 4). Eine Evaluierung der Comfort-B Scale als Steuerungsmittel für Sedierung und/oder Analgesie bei Neugeborenen steht aus, insbesondere gibt es keine Daten zu Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500g. Es existieren weitere Adaptationen der Comfort Skala für den muskelrelaxierten Patienten und eine Comfort-Neo Scale, die allerdings nicht für den deutschen Sprachgebrauch übersetzt und entsprechend validiert sind.

#### **Kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUSS)**

Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten, prolongierten (postoperativen) Schmerzes bei nicht-beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von 4 Jahren. Gut validierte und praktikable Skala,

die ausschließlich das Verhalten berücksichtigt. Fünf Parameter (Weinen, Mimik, Rumpfhaltung, Beinhaltung, motorische Unruhe) werden mit jeweils 0 bis zu 2 Punkten bewertet; klar definierter therapeutischer Handlungsbedarf ab 4 Punkten<sup>614</sup>.

### **3.1.2.2 Schmerzmessinstrumente für kognitiv beeinträchtigte Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen kommen ausschließlich Fremdbeurteilungsskalen zur Anwendung. Für krankheitsbedingte Schmerzen können z.B. die Paediatric Pain Profile (PPP) oder die Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised (NCCPC-R) eingesetzt werden. Für postoperative Schmerzen stehen z.B. die Non-Communicating Children's Pain Checklist Postoperative Version (NCCPC-PV) oder die „Face, Legs, Activity, Cry, Consolability“-Scale (FLACC/FLACC-Revised) zur Verfügung<sup>614</sup>.

#### **Paediatric Pain Profile (PPP)**

Eine häufig eingesetzte und gut validierte 20-Item-Schmerzskala<sup>619</sup>. Bei dieser Skala ist eine gewisse Anpassung der cut-off-Werte für das individuelle Kind notwendig. Nach Festlegung dieses persönlichen Cut-offs ist dann eine gute Einschätzung von Schmerzverläufen und der Wirkung von schmerzlindernden Maßnahmen/Medikamenten möglich. Hohe Sensitivität und Spezifität, gute Reliabilität in Bezug bei bekannter Bezugsperson. Nachteil: Validität und Reliabilität unbekannt bei fremden Beurteilern. Evaluiert für das Alter 1-18 Jahre.

#### **Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised (NCCPC-R)**

30-Item-Schmerzskala, hohe Sensitivität und Spezifität, gute Reliabilität<sup>618</sup>. Evaluiert für das Alter 3-18 Jahre. Nachteil: 2h Beobachtung pro Tag erforderlich. Eine deutsche Übersetzung liegt vor<sup>651</sup>.

#### **Non-Communicating Children's Pain Checklist Postoperative Version (NCCPC-PV)**

27-Item-Schmerzskala, hohe Sensitivität und Spezifität, gute Reliabilität<sup>652</sup>. Erforderlicher Beobachtungszeitraum 10 Minuten. Evaluiert für das Alter 3-18 Jahre.

#### **„Face, Legs, Activity, Cry, Consolability“-Scale (FLACC/FLACC-Revised)**

5-Item-Schmerzskala, gute Sensitivität und Spezifität und Reliabilität<sup>653</sup>. In der Praxis leicht abzuwenden, nur für die unmittelbare postoperative Phase für den Altersbereich 1-18 Jahre evaluiert.

### **3.1.3 Unidimensionale Schmerzmeßinstrumente zur Selbsteinschätzung**

#### **Gesichterskalen**

Für wache Kinder ab etwa dem 4. Lebensjahr eignet sich zur Selbsteinschätzung die Faces Pain Scale - revised<sup>615</sup>. Die Skala besteht aus 6 Gesichtern, die den NRS Werten 0,2,4,6,8 und 10 entsprechen. Im Vergleich zu Gesicht-Skalen, wie z. B. Smiley-Skala nach Wong/Baker<sup>654</sup> hat diese den Vorteil, dass die Gesichter keine emotionalen Inhalte wie Lachen oder Weinen darstellen. Für "keinen Schmerz" steht hier ein neutrales Gesicht, da Schmerzfreiheit ja nicht zwingend mit Freude verbunden ist. Bei stärkstem Schmerz wird hingegen auf Tränen verzichtet.<sup>615</sup> entwickelten die ursprüngliche siebenstufige Form von Bieri weiter zu einer NRS-kompatiblen Analogskala. Vergleiche mit VAS Skalen ergaben eine sehr enge Korrelation. Ab der Schmerzstärke 4, entsprechend dem dritten Gesicht, bestehen therapiebedürftige Schmerzen. Erklärende Worte über die Bedeutung der einzelnen Gesichter und den damit verbundenen Schmerzstufen dem Alter des Kindes entsprechend helfen dem Kind, seine Schmerzempfindung darzustellen.

#### **Analogskalen**

Im Schulkindalter können alternativ zu Gesichterskalen auch Analogskalen eingesetzt werden. Gebräuchlich sind numerische Rating-Skalen (NRS) und visuelle Analogskalen (VAS).

Der Einsatz einer NRS setzt nicht nur die Fähigkeit zu zählen, sondern auch unterschiedliche Zahlenabstände in ihrer Quantität einzuschätzen, voraus. Ein derartiges mathematisches Verständnis kann in der Regel erst ab ca. dem 8./9. Lebensjahr vorausgesetzt werden. Visuelle Analogskalen (VAS), die die Schmerzintensität zusätzlich farbig darstellen, werden im Vergleich zu NRS im Allgemeinen etwas früher kognitiv erfasst. Der Einsatz von VAS ist daher oft schon ab ca. dem 6./7. Lebensjahr möglich<sup>655</sup>.

**b) Monitoring der Sedierung**

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>  | <b>GoR</b> |
|---|---|------------|
| C.1.b.1<br>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 <sup>620,626,649,656-659</sup> .  | [620]2b<br>[626]1b<br>[649]1b<br>[656]1b<br>[657]2b<br>[658]2b<br>[659]2b | <b>0</b>   |
| C.1.b.2<br>Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern verwendet werden <sup>650</sup> .   | [650]1b   | <b>A</b>   |
| C.1.b.3<br>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 <sup>621-623</sup> . | [621]1a<br>[622]2b<br>[623]1b   | <b>B</b>   |

**CI.3.2 Sedierungsmonitoring bei Kindern**

Im Gegensatz zur Schmerzerfassung wurden für die Beurteilung der Sedierungstiefe bei Kindern nur sehr wenige Beurteilungsinstrumente entwickelt und evaluiert, Für den Einsatz im Kindesalter können die im Folgenden dargestellten Skalen empfohlen werden. Die beiden ersten Skalen sind nicht als reine Sedierungsskalen entwickelt worden, sie sind vielmehr für den Einsatz als kombinierte Schmerz-Distress-Sedierungsskalen gedacht.

**Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS)**

Entwickelt und evaluiert für längerzeitig beatmeten und postoperativen Früh- und Reifgeborenen (weitere Informationen siehe unter 3.1.2.2).

**Comfort-B-Scale / COMFORTneo-Scale**

Die Comfort-B Scale bzw. die COMFORTneo Scale eignet sich zur Beurteilung der Sedierungstiefe

beatmeter Kinder inklusive Früh- und Reifgeborener<sup>649,658,659</sup> (weitere Informationen siehe unter 3.1.2.2).

### **State Behavioral Scale (SBS)**

Die State Behavioral Scale eignet sich zur Beurteilung des Sedierungsgrades von beatmeten Säuglingen und Kindern bis zum Alter von sechs Jahren<sup>660</sup>.

### **CI.3.3 Monitoring eines Opiat/Benzodiazepin-Entzugs bei Kindern**

Die Möglichkeit eines Opioid- oder Sedativa-Entzugssyndroms sollten insbesondere nach längerer, kontinuierlicher Therapie bedacht werden. Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Entzuges stehen im Neugeborenenalter z.B. der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen u.a. die Sophia Observation withdrawal Symptoms-Scale (SOS) oder das The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) zur Verfügung.

### **Finnegan Score**

Bereits 1958<sup>661</sup> entwickelter und in Folge adaptierter<sup>662</sup>. Score zur Erfassung von Entzugssymptomen bei Neugeborenen. Beurteilung von 21 klinisch relevanten Items. Wird in der Neonatologie vor allem zur Diagnose und Therapiesteuerung bei neonatalem Drogenentzug bei maternalem Drogenabusus in der Schwangerschaft eingesetzt<sup>621</sup>.

### **Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS)**

Die SOS wurde als Screeninginstrument für einen Benzodiazepin oder Opioid-Entzug bei pädiatrischen Intensivpatienten entwickelt. Erfassung von 15 möglichen Entzugssymptomen. Befriedigende Sensitivität (83%) und gute Spezifität (93%) im Einsatz gegen eine numerische Analogskala in der initialen Validierungsstudie (Alter der Studienpopulation <16 Jahre)<sup>622,663</sup>.

### **The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)**

Der WAT-1 wurde als Screeninginstrument für einen Benzodiazepin oder Opioid-Entzug bei pädiatrischen Intensivpatienten entwickelt. Erfassung von 11 möglichen Entzugssymptomen. Gute Sensitivität (87%) und Spezifität (88%) im Einsatz gegen eine numerische Analogskala in der initialen Validierungsstudie (Alter der Studienpopulation 2. Lebenswoche bis 18 Jahre)<sup>623</sup>.

**c) Monitoring des Delirs**

| Empfehlung   | LoE                           | GoR      |
|--|-------------------------------|----------|
| C.1.c.1<br>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 <sup>664-666</sup> . | [664]1b<br>[665]1b<br>[666]1b | <b>A</b> |

**CI.3.4 Delirmonitoring bei Kindern**

Auch im Kindesalter müssen definierte Kriterien erfüllt sein um die spezifische Diagnose eines Delirs stellen zu können. Im Einzelnen sind dies: Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, Änderungen der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung), disorganisiertes Denken, akuter Beginn und fluktuierender Verlauf, sowie Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors<sup>667,668</sup>. Ebenso wie bei Erwachsenen treten auch bei Kindern hypo- und hyperaktive Zustände bzw. Mischformen oder Angst-dominierte Formen des Delirs auf. Nicht selten werden hypoaktive Delirien mit einer Depression verwechselt, während hyperaktive Formen als Schmerz oder Agitation missinterpretiert werden können.

Möglicherweise sind Kinder im Vorschulalter aufgrund von zerebralen Wachstums- und Umbauprozessen ähnlich vulnerabel für ein Delir wie geriatrische Patienten. Zur genauen Inzidenz des Delirs bei kritisch kranken Kindern auf der pädiatrischen Intensivstation gibt es kaum Untersuchungen. In einer Studie von Schieveld wurde eine kumulative Inzidenz von 5% bei einem mittleren Alter von 7,6 Jahren (Gesamtanzahl der Patienten: 877, Alter 0-18 Jahre) beschrieben<sup>668</sup>. Das Risiko nahm in dieser Untersuchung mit zunehmendem Alter signifikant zu (3% bei 0-3 Jährigen vs. 19% bei 16-18 Jährigen); möglicherweise ist aber auch die Fehlinterpretation bei kleinen Kindern besonders hoch. In einer aktuelleren Studie (Gesamtanzahl der Patienten: 111, Alter 0-21 Jahre) mittels eines systematischen Delirscreenings sogar eine Inzidenz von 20,6% unter pädiatrischen Intensivpatienten ermittelt<sup>669</sup>.

International wird mittlerweile auch für pädiatrische Intensivpatienten ein systematisches Delirscreening gefordert<sup>670</sup>. Grundsätzlich bestand in der Praxis jedoch lange Zeit das Problem, dass für das Monitoring deliranter Symptome keine spezifischen pädiatrischen Scores zur Verfügung standen. Im Folgenden sind für das Kindesalter spezifische Instrumente zur Diagnose

eines Delirs dargestellt, die in den letzten Jahren publiziert wurden. Teilweise steht derzeit noch eine weiterführende Validierung der Scores an größeren Patientengruppen aus.

### **pCAM-ICU**

Validierungsstudie an einer Studienpopulation von n=68 (Alter der Patienten im Mittel 12,2 Jahre, Mindestalter 5 Jahre). Befriedigende Sensitivität (83%) und sehr gute Spezifität (99%) in Bezug auf den klinischen Goldstandard einer Diagnosestellung mittels der Kriterien nach „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV“. Hohe Urteilerübereinstimmung ( $\kappa = 0.96$ ; 95% confidence interval, 0.74-1.0)<sup>666</sup>. Eine deutsche Übersetzung des pCAM-ICU wurde 2012 publiziert<sup>671</sup>.

### **Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAP-D)**

Bisher nur in einer Machbarkeitsstudie untersucht (Studienpopulation n=50, Alter 3 Monate bis 21 Jahre). Sehr gute Übereinstimmung (97%) mit den Diagnosekriterien eines Delirs nach der Definition des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV“<sup>665</sup>.

### **PAED-Scale**

Ursprünglich für den postoperativen Einsatz zur Erkennung eines Aufwachdelirs entwickelter Score, der jedoch mittlerweile auch für den Einsatz bei pädiatrischen Intensivpatienten (Studienpopulation n=144, Alter 1-17 Jahre) evaluiert wurde. Gute Sensitivität (91%) und sehr gute Spezifität (98%) in Bezug auf den klinischen Goldstandard einer Diagnosestellung mittels der Kriterien nach „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV“<sup>664</sup>.

## 2) Therapeutische Konzepte bei Kindern

## a) Analgesie

| Empfehlung  | LoE                | GoR      |
|---|--------------------|----------|
| C.2.a.1<br>Kritisch kranke Kinder auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten, unabhängig von der Notwendigkeit einer Sedierung <sup>672</sup> .<br><i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>  | [672]2a            | <b>A</b> |
| C.2.a.2<br>Die kontinuierliche intravenöse Infusion eines Opiods sollte auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation bei starken Schmerzen angewendet werden <sup>673,674</sup> .   | [673-675]2b        | <b>B</b> |
| C.2.a.3<br>Zur Vermeidung eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollten</i> Opiode nach kontinuierlicher Therapie nach Möglichkeit ausgeschlichen werden.<br><i>up-grading: hohe klinische Relevanz und praktische Erfahrung</i>  | 5                  | <b>B</b> |
| C.2.a.4<br>Bei starken Schmerzen soll bei älteren Kindern eine Schmerzbekämpfung mittels eines Opioides in Kombination mit einem Nichtopioide erfolgen <sup>675,676,677,678</sup> .   | [675-678]1b        | <b>A</b> |
| C.2.a.5<br>Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sollten bei der analgetischen Therapie berücksichtigt werden <sup>679</sup> .  | [679]2b            | <b>B</b> |
| C.2.a.6<br>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 <sup>680</sup> .   | [680]4             | <b>O</b> |
| C.2.a.7<br>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, Facilitated tucking, Känguruhpflege, etc.) <sup>681,682</sup> . | [681]1a<br>[682]1b | <b>A</b> |



### **CII.3.1 Analgetische Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern**

Kritisch kranke Kinder bedürfen genau wie Erwachsene einer an die individuelle Situation angepassten Schmerztherapie. Die meisten Grundprinzipien der analgetischen Therapie können dabei aus der Erwachsenenmedizin übernommen werden, es gibt jedoch einige Unterschiede, die im Einzelfall ein abweichendes Vorgehen erfordern.

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Analgetika verändert sich mit dem Alter: während Neugeborene durch die Unreife einiger hepatischer Enzyme noch eine verminderte Clearance haben können, verstoffwechseln Kinder zwischen 2 und 6 Jahren die Medikamente infolge einer höheren relativen Lebermasse in der Regel schneller<sup>683</sup>.

Eine adäquate analgetische Therapie orientiert sich auch im Kindesalter am World Health Organization (WHO)-Stufenschema zur Schmerztherapie ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/) (externer Link)). Eine ausreichende Überwachungsmöglichkeit von Kindern unter Analgetikatherapie ist aufgrund potentieller ernster Nebenwirkungen eine Grundvoraussetzung, dies gilt insbesondere für den Einsatz von Opioiden.

#### **CII.3.1.1 Opioide**

Morphin und Fentanyl sind die weltweit am häufigsten verwendeten Opioide. Fentanyl und andere synthetische Opioide wie z.B. Remifentanyl oder Sufentanyl leiten sich chemisch vom Pethidin ab. Gemeinsam ist ihnen, dass ihre Metaboliten deutlich weniger analgetisch aktiv sind als die Ausgangssubstanzen oder ganzlich inaktiv. Sie werden aufgrund ihrer starken Wirksamkeit und raschen zentralen Anflutung vorwiegend intra- und postoperativ bei beatmeten Patienten eingesetzt. Morphin und auch gemischte Agonisten-Antagonisten eignen sich eher zur Analgesie bei Patienten, die nicht beatmet sind.

Bezüglich der Therapiesicherheit und Effektivität im Neugeborenenalter liegen für Morphin und Fentanyl die meisten Daten und Erfahrungen vor, daher sollten diese beiden Opioide bevorzugt in dieser Altersgruppe eingesetzt werden.

#### **CII.3.1.2 Morphin**

Morphin hat die geringste Lipidlöslichkeit aller Opiate; die analgetische Wirkung nach intravenöser Bolusgabe beginnt nach ca. 5-10 Minuten, erreicht ihr Maximum nach 15-30 Minuten und wirkt für etwa 2-4h. Im Rahmen von Glucuronidierungsvorgängen entstehen aktive Metabolite, die mit

dem Urin ausgeschieden werden, so dass bei Niereninsuffizienz mit einer Kumulation zu rechnen ist. Morphin stimuliert Histaminfreisetzung und inhibiert kompensatorische sympathoadrenerge Reaktionen. Mit arterieller Hypotension muss v.a. bei Bolusapplikation gerechnet werden. Nach Beendigung einer dauerhaften Applikation kann es zu einem Entzugsdelir kommen<sup>672</sup>.

### **CII.3.1.3 Fentanyl**

Fentanyl ist sehr lipophil und ca 100-fach potenter als Morphin. Es kommt nur zu einer geringen Histaminfreisetzung, so dass die Inzidenz von Hypotensionen geringer ist als bei Morphin. Fentanyl induziert Bradykardie, was zur Stressreduktion vorteilhaft sein kann. Bei längerer Anwendung ist eine Toleranzentwicklung häufig zu beobachten<sup>672</sup>. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch und ohne aktive Metabolite.

### **CII.3.1.4 Remifentanyl**

Remifentanyl ist äquipotent zu Fentanyl. Aufgrund der kurzen HWZ und des kleinen Verteilungsvolumens lässt die Wirkung innerhalb von Minuten nach. Für die Anwendung von Remifentanyl zur Analgosedierung bei pädiatrischen Intensivpatienten gibt es nur wenige Daten. Empfohlen wird daher der vornehmliche Einsatz für prozedurale Analgesie; auch aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der hohen Kosten<sup>672</sup>.

### **CII.3.1.5 Sufentanil**

Sufentanil ist mit der 2000-fachen Wirkstärke von Morphin und großer therapeutischer Breite die analgetisch potenteste Substanz aus der Reihe der neueren Opiode. Beim Menschen ist es 8- bis 10-mal stärker analgetisch wirksam als Fentanyl entsprechend seiner höheren  $\mu$ -Rezeptoraffinität. Für die Anwendung von Sufentanil zur Analgosedierung bei pädiatrischen Intensivpatienten gibt es nur wenige Daten<sup>684</sup>. Empfohlen wird daher der vornehmliche Einsatz für prozedurale Analgesie.

### **CII.3.1.6 Piritramid**

Generell sollte die Dosis am analgetischen Effekt ausgerichtet werden. Wesentliche altersabhängige Unterschiede in der Pharmakokinetik sind: verzögerte Elimination bei

Neugeborenen, beschleunigte Elimination bei Säuglingen (2 Monate - 1 Jahr) und Kleinkindern (2-4 Jahre)<sup>685</sup>.

### **CII.3.1.7 Adjuvante Analgetika: S-Ketamin**

S-Ketamin zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer aus und wird bevorzugt wegen seiner gleichzeitigen analgetischen Wirkung als Anästhetikum bei schmerzhaften Kurzeingriffen eingesetzt. S-Ketamin hat hier im Vergleich zu Opiaten den Vorteil, dass es „kreislaufneutral“ ist, also in der Regel keine relevanten akuten Blutdruckabfälle verursacht. Zudem wird S-Ketamin in subanästhetischer Dosierung bei akuten neuropathischen Schmerzen oder im Rahmen terminaler Analgosedierung u.a. als Adjuvanz zu einer Opioiddauertherapie verwandt. Es finden sich in der Literatur nur wenige Untersuchungen zu Effektivität und Sicherheit von S-Ketamin bei Kindern. In den vorhandenen pädiatrischen Studien wurde S-Ketamin meist als Anästhetikum bei schmerzhaften Kurzeingriffen eingesetzt. Für die Anwendung von S-Ketamin zur Analgosedierung bei pädiatrischen Intensivpatienten gibt es nur keine ausreichenden Daten. Empfohlen wird daher der vornehmliche Einsatz für prozedurale Analgesie.

Hinweis: Es gibt zunehmend Daten aus Tierversuchen, die eine Ketamin-induzierte neuronale Apoptose und gestörte Synaptogenese am unreifen Gehirn aufzeigen<sup>686-688</sup>. Insbesondere der längerfristige Einsatz von Ketamin in der Neugeborenenperiode muss daher sehr kritisch bewertet werden.

### **CII.3.1.8 Nicht-Opioid-Analgetika**

Bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode mit starken Schmerzen ist die Kombination eines Opioids mit einem nicht-steroidalen antiinflammatorischen Analgetikum oder Paracetamol sinnvoll<sup>674, 676, 677, 678</sup>. Bei leichten bis mäßigen Schmerzen können Paracetamol bzw. NSAIDs allein gegeben werden<sup>672</sup>.

Für einen begründeten Einsatz von oral oder rektal appliziertem Paracetamol, eines nicht-steroidalen antiinflammatorischen Analgetikums oder Metamizol als Monotherapie oder in Kombination mit Opioiden zur Analgesie beim Neugeborenen fehlt derzeit die Evidenz (kein Nachweis von Effektivität in placebokontrollierten RCT bzw. keine validen Daten zur Sicherheit bei wiederholter Anwendung).

Für den parenteralen Gebrauch von Paracetamol wurde 2013 die erste und bislang einzige randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie bei Neugeborenen (>36 Schwangerschaftswochen) und Säuglingen (maximales Alter 365 Lebenstage) publiziert<sup>689</sup>. Es handelt sich um eine monozentrische Studie aus den Niederlanden bei der erstmalig ein Morphin-einsparender Effekt unter Paracetamoltherapie (30mg/kg/d i.v. in 4 Einzeldosen) nach thorax- oder abdominalchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden konnte. Im Vergleich zu den Kindern aus der Kontrollgruppe unter alleiniger Morphinanalgesie (n=38) konnte in den ersten 48 Stunden postoperativ bei den Kindern, die i.v. Paracetamol (n=33) erhielten, eine signifikante Reduktion der kumulativen Morphindosis nachgewiesen werden. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf verabreichte Morphin-Rescue-Gaben oder die erhobenen Schmerzscores. Die Studie zeichnet sich durch ein sorgfältiges Studiendesign, gut vergleichbare Studiengruppen und das deutliche Ergebnis aus. Kritisch zu werten sind die geringe Studiengruppengröße, die Untersuchung an nur einer Klinik und die fehlende strukturierte Erfassung von unerwünschten Wirkungen im Paracetamolstudienarm. Aufgrund der aktuell vorliegenden Daten noch keine allgemeine Therapieempfehlung für den Routinegebrauch von i.v.-Paracetamol zur Analgesie bei Neugeborenen ausgesprochen werden. Im Einzelfall kann der parenterale Einsatz von Paracetamol zur postoperativen Analgesie für maximal 48h bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 36 0/7 Schwangerschaftswochen erwogen werden. Weitere prospektive Studien sind hier dringend erforderlich.

### **CII.3.1.9 Applikationsformen**

Die Applikation von Analgetika sollte möglichst wenig invasiv, im Idealfall oral, erfolgen. Insbesondere eine schmerzhafteste i.m.-Analgetikagabe ist im Kindesalter zu vermeiden.

Länger anhaltende starke Schmerzen im Kindesalter sollten auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation mittels kontinuierlicher intravenöser Infusion eines Opioids therapiert werden<sup>673, 690, 691, 692</sup>. Dies gewährleistet stabilere Plasmaspiegel und vermeidet eine Unter- oder Übertherapie aufgrund von Plasmaspitzen- und -talspiegeln<sup>674</sup>.

Die kontinuierliche Opioidgabe mittels sogenanntem "Schmerztropf" ist aufgrund der Möglichkeit einer akzidentellen unkontrollierten Schwerkraftinfusion obsolet. Der lückenlose Einsatz von Spritzenpumpen gewährleistet die notwendige Patientensicherheit in dieser Altersgruppe<sup>693</sup>.

Der Einsatz von patientenkontrollierter Analgesie (PCA) eignet sich für Kinder ab ca dem 5. Lebensjahr („Gameboy-fähig“ = „PCA-fähig“)<sup>694</sup>. Bei jüngeren Kindern stellt die Eltern- und Pflegekontrollierte Analgesie im Einzelfall eine Option dar<sup>680</sup>.

#### **CII.3.1.10 Regionalverfahren**

Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sind auch im Kindesalter ein sinnvoller Baustein im Gesamtkonzept der Schmerztherapie<sup>695</sup>. Sie sollten zusätzlich (nicht alternativ) zur systemischen Analgesie eingesetzt werden. Die erforderlichen Punktionen erfolgen erst unter Allgemeinanästhesie. Das Wissen um anatomische und physiologische Besonderheiten in den verschiedenen Alters- und Entwicklungsgruppen ist für die Anwendung von Regional- und Lokalanästhesie beim pädiatrischen Patienten essentiell.

**b) nicht-pharmakologische Therapie**

| Empfehlung  | LoE    | GoR      |
|---|--------|----------|
| C.2.b.1<br>Bei Kindern sollte auf jeden korrigierbaren Umgebungsfaktor geachtet werden und eine fürsorgliche Behandlung gewährleistet sein <sup>696</sup> .<br><i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>   | [696]4 | <b>B</b> |
| C.2.b.2<br>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 <sup>672</sup> .<br><i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i> | [672]5 | <b>B</b> |

**CII.3.1.9 Nicht-Pharmakologische Strategien**

Nichtpharmakologische Interventionen des Schmerzmanagements geben dem Patienten sowie auch den Angehörigen Instrumente an die Hand, um aktiv mit dem Schmerz umzugehen. Alle diese Techniken haben das Ziel, das Schmerzempfinden zu verringern, die Schmerztoleranzgrenze anzuheben und ein adaptives Verhalten zu entwickeln. Der Einsatz nicht-pharmakologischer Maßnahmen ist im Kindesalter eine unverzichtbare Therapiesäule der Schmerztherapie, denn Angst und Einsamkeit sind z.B. wichtige psychische Faktoren, die das Schmerzempfinden von Kindern stark beeinflussen. Es können unter anderem eingesetzt werden:

1. schmerzpräventive Pflegekonzepte ("minimal handling", entwicklungsfördernde Pflege, basale Stimulation, Förderung eines normalen Schlafmusters, die Einbeziehung der Eltern/Bezugspersonen in pflegerische Maßnahmen, etc.)<sup>697-699</sup>
2. physikalische Techniken (Gegenirritationsverfahren wie Kryotherapie, Massagen, TENS, Akupressur, etc.)
3. Interventionen zur Stressreduktion und Entspannung (Atemübungen, Massage, Progressive Muskelentspannung, Autogenes Training, Meditation)<sup>698,700</sup>
4. Kognitive und verhaltenstechnische Interventionen (Ablenkung der Aufmerksamkeit weg vom Schmerz durch Gespräche, Erzählen, Musik, TV, Videos, Denksportaufgaben; Imagination (Vorstellen von oder Erinnerung an angenehme Erlebnisse); Selbststatements

als Coping Methode (z.B. Ich schaffe das!) ; Positive Verstärkung (Lob: Du schaffst das!)<sup>701-703</sup>

5. Vorbereitende Informationsvermittlung (eine altersentsprechende Aufklärung über geplante Prozeduren und zu erwartende Schmerzen kann Ängste verringern und sich damit lindernd auf das Schmerz- und Distressempfinden des betroffenen Kindes auswirken<sup>697,704</sup>

Im Neugeborenenalter vermögen verschiedene spezielle nicht-pharmakologische Maßnahmen (nicht-nutritives Saugen, begrenzendes Halten des Kindes in "Embryonalstellung" = facilitated tucking, Pucken/"enges Einwickeln" = swaddeling, u.a.) die Stressreaktionen bei akuten, prozeduralen Schmerzen zu vermindern<sup>682,705</sup>. Die Kombination mehrerer nicht-pharmakologischer Maßnahmen führt zu einer zusätzlichen Steigerung des schmerzmodulierenden Effektes bei Neugeborenen [nachgewiesen z.B. für die „multisensorische Stimulation“<sup>706,707</sup>

In Kombination mit der oralen Gabe von Zuckerstoffen (Saccharose oder Glukose)<sup>708</sup> kann der schmerzmodulierende Effekt nicht-pharmakologische Maßnahmen noch zusätzlich signifikant gesteigert werden<sup>709,710</sup>.

Um den schmerzmodulierenden Effekt der oben dargestellten, punktuell einsetzbaren, nicht-pharmakologischen Maßnahmen noch zu steigern, sollten diese Maßnahmen mit einer allgemeinen Reduktion weiterer äußerer Umgebungsstimuli (z.B. Licht, Geräusche) einhergehen.

### c) Sedierung

| Empfehlung   | LoE               | GoR      |
|--|-------------------|----------|
| C.2.c.1<br>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 <sup>711,712</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i> | [711]1a<br>[712]5 | <b>B</b> |
| C.2.c.2<br>Midazolam kann zur Sedierung älterer, kritisch kranker Kinder verwendet werden, die einer intravenösen Sedierung bedürfen. Diese kann kontinuierlich verabreicht werden <sup>713</sup> .  | [713]4            | <b>0</b> |

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <p>C.2.c.3<br/>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<sup>149,714-717</sup>.<br/><i>down-grading: off-lable-use</i></p> | <p>[149]1b<br/>[714]1b<br/>[715]1b<br/>[716]1b<br/>[717]2b</p>                       | <p><b>0</b></p> |
| <p>C.2.c.4<br/>Tägliche Sedierungspausen <i>können</i> bei Säuglingen und Kleinkindern erwogen werden, um eine Übersedierung zu vermeiden<sup>718,719</sup>.<br/><i>down-grading: individuelle Indikation</i></p>   | <p>[718]2b<br/>[719]1b</p>   | <p><b>0</b></p> |
| <p>C.2.c.5<br/>Bei älteren, kritisch kranken Kindern sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden<sup>720</sup>.<br/><i>down-grading: individuelle Indikation</i></p>  | <p>[720]1b</p>   | <p><b>B</b></p> |
| <p>C.2.c.6<br/>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<sup>721</sup>.</p>  | <p>[721]1a</p>   | <p><b>A</b></p> |
| <p>C.2.c.7<br/>Wenn im Einzelfall bei Neonaten eine Sedierung notwendig ist, sollte bevorzugt Morphin gegenüber Midazolam eingesetzt werden<sup>722</sup>.<br/><i>down-grading: nicht ausreichende Evidenz in diesem Punkt des Reviews</i></p>  | <p>[722]1a</p>   | <p><b>B</b></p> |
| <p>C.2.c.8<br/>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<sup>723-729</sup> und einer Verlängerung der Beatmungsdauer.</p>                         | <p>[723]2a<br/>[724]2a<br/>[725]5<br/>[726]1a<br/>[727]2a<br/>[728]1a<br/>[729]5</p> | <p><b>B</b></p> |
| <p>C.2.c.9<br/>Zur Vermeidung eines Sedativa-Entzugssyndroms <i>können</i> diese Medikamente nach kontinuierlicher Therapie nach Möglichkeit ausgeschlichen werden.</p>   | <p>5</p>   | <p><b>0</b></p> |

### **CII.3.2 Sedierende Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern**

Einige schmerzhaftes Prozeduren lösen zusätzlich starke Ängste aus und lassen sich bei Kindern



aufgrund unzureichender Einsichtsfähigkeit nur in Analgosedierung durchführen. Viele diagnostische und therapeutische Verfahren, die einen kooperativen, bzw. sehr ruhigen, Patienten erfordern, können ebenfalls nur unter Sedierung durchgeführt werden. In einigen Fällen ist sogar die Dauersedierung kritisch kranker Kinder auf der pädiatrischen oder neonatologischen Intensivstation notwendig. Die Durchführung einer Sedierung beim Kind erfordert besondere personelle und strukturelle Voraussetzungen<sup>730</sup>. Eine Übersedierung soll vermieden werden. Bei Notwendigkeit einer Dauersedierung sollte eine sorgfältige Titration auf die niedrigst mögliche Dosis erfolgen. Ein Sedierungskonzept, das in randomisierten kontrollierten Studien geprüft wurde liegt im Kindesalter nicht vor<sup>711,712</sup>. Zur Sedierung bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode eignen sich u.a. Benzodiazepine und Chloralhydrat.

### **CII.3.2.1 Benzodiazepine**

Midazolam kann intravenös zur Sedierung eingesetzt werden. Da keine enge Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, ist eine individuelle Titrierung notwendig. Der amnestische Effekt spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Verarbeitung unangenehmer Erlebnisse auf der ITS<sup>672</sup>. Nach Bolusapplikation kann es im Falle einer Hypovolämie zu hypotensiven Zuständen kommen. Die wesentlichen unerwünschten Wirkungen sind Toleranz, Abhängigkeit sowie Entzugssyndrom nach Absetzen. Zur Dauersedierung kann die Applikation auch kontinuierlich erfolgen<sup>713</sup>. *Prinzipiell sollten jedoch nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden*<sup>720</sup>.

### **C II. 3.2.2 Chloralhydrat**

Prinzipiell sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden<sup>720</sup>. Hier eignet z.B. Chloralhydrat insbesondere für das jungen Kindesalter (<4. Lebensjahr)<sup>731</sup>. Kontrollierte Studien zum Einsatz von Chloralhydrat in der pädiatrischen Intensivmedizin liegen nicht vor. In einer deskriptiven Arbeit aus Brasilien wurden n = 343 Kindern eine mediane Dosis von 130 mg/kg/d gegeben. Dabei wurden Nebenwirkungen in 22,7% der Patienten registriert. Am häufigsten Sauerstoffsättigungsabfälle, Hypotonie und Bradykardie. Eine Lebertoxizität wurde nicht gefunden<sup>732</sup>.

### **CII.3.2.3 Alpha2-Adrenorezeptor-Agonisten**

Alternativ oder additiv zu Dauersedierung mit Midazolam kann bei Kindern die kontinuierliche

intravenöse Applikation von Alpha2-Agonisten zur vegetativen Dämpfung erwogen werden, hierzu eignen sich sowohl Clonidin als auch Dexmedetomidin<sup>733</sup>. Beide Substanzen können aufgrund der guten sedierenden und anxiolytischen Effekte ohne Atemdepression auch als Monotherapeutikum appliziert werden. Das Monitoring der hämodynamischen Parameter ist in diesem Fall wegen Bradykardie und arterieller Hypotonie als potentieller Nebenwirkung obligat. Clonidin als auch Dexmedetomidine sollten nach längerer Anwendung nicht abrupt abgesetzt werden, da es zu Reboundeffekten bzw. Entzugssymptomen kommen kann<sup>717</sup>.

#### **Clonidin:**

In einer randomisiert, placebo-kontrollierten Multizenterstudie (Studienpopulation n = 219, Alter: <2 Jahre) konnte unter einer Dosierung von 1 mcg/kg/h eine eindeutige Wirkung (Fentanyl und Midazolam-einsparender Effekt, tiefere Sedierunglevel und geringere Schmerzscores, keine wesentlichen Nebenwirkungen) für das Alter von 0-28 Tagen nachgewiesen werden.

Für ältere Kinder konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Die Autoren diskutieren als eine mögliche Ursache, dass eine Dosierung von 1 mcg/kg/h für ältere Kinder jenseits der Neugeborenenperiode wahrscheinlich nicht ausreichend ist<sup>715</sup>. Aktuell sind weitere Studien zum Einsatz von Clonidin als Dauersedativum bei pädiatrischen Intensivpatienten in Vorbereitung<sup>734</sup>.

#### **Dexmedetomidin:**

Dexmedetomidine besitzt im Vergleich zu Clonidin eine achtfach höhere Affinität zum alpha2 Rezeptor. Bislang liegt eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie gegen Midazolam mit sehr geringer Fallzahl (n=30) vor<sup>716</sup>. Hierbei wurde gezeigt, dass mit steigender Dexmedetomidin Dosis (bis 0,5µg/kg/h) der zusätzliche Morphinbedarf gegenüber Midazolam gesenkt werden konnte. Weitere Beobachtungsstudien ohne Kontrollen zeigen bei additiver Anwendung von Dexmedetomidin eine Senkung des Opiat- und des Benzodiazepinbedarfs eine Verbesserung der Sedierungsscores in der prolongierten Anwendung<sup>714,717,735</sup>. Dexmedetomidin ist aktuell in Deutschland für Kinder nicht zugelassen.

Eine Evidenz-basierte Empfehlung zum Routineeinsatz von Alpha2-Adrenorezeptor-Agonisten zur Dauersedierung im Kindesalter kann derzeit noch nicht ausgesprochen werden, weitere

randomisierte Studien (inklusive direkter Vergleichsstudien Clonidin vs. Dexmedetomidin) sind dringend erforderlich.

#### **CII.3.2.4 Propofol**

Der Einsatz von Propofol zur kontinuierlichen Sedierung kritisch kranker Kinder sollte einer strengen und dokumentierten Risiko-Nutzen-Abwägung unterliegen. Der Einsatz erfolgt dann im "off-label-use", denn Propofol ist aufgrund des Propofolinfusionssyndroms zur Langzeitsedierung im Kindesalter nicht zugelassen<sup>736,737,503,738,739,285</sup>. Achtung: Propofol-Infusionssyndrome sind in Einzelfällen auch schon nach relativ kurzer Anwendungszeit (wenige Stunden) beobachtet worden<sup>740</sup>.

#### **CII.3.2.5 Weitere Substanzen**

In der Sedierung von Kindern werden weitere Substanzen eingesetzt (Gammahydroxybuttersäure, Melatonin, u.a.), für die bisher aber keine ausreichenden evidenzbasierten Untersuchungen vorliegen.

#### **CII.3.2.6 Nicht pharmakologische Strategien**

Zu einem multimodalen Behandlungsbündel, das aus (i) strenger Indikationsstellung mit umsichtiger Auswahl von Substanzen mit sedierendem Wirkprofil entsprechend der individuellen klinischen Situation, (ii) Festlegung eines bedarfsgerechten Therapieziels für den betroffenen Patienten und (iii) regelmäßiger Adaptation an die klinische Situation besteht, zählen explizit auch nicht-pharmakologische Maßnahmen. Wichtige Grundelemente sind u.a. Maßnahmen zur Licht- und Lärmreduktion, „optimal handling“ (z.B. strenge Indikationsstellung invasiver Diagnostik und Therapie, sinnvolle Bündelung störender Maßnahmen, Berücksichtigung des Tag-Nacht-Rhythmus) oder individuelle Interaktion mit dem Patienten und eine bedarfsgerechte Positionierung. Diese Basismaßnahmen tragen dazu bei, die Belastung im Neugeborenen-, Kindes- und Jugendalter im Rahmen einer intensivmedizinischen Betreuung zu mindern<sup>741,742</sup>.

Es gibt zudem erste Studiendaten, die einen Sedativa-einsparenden Effekt durch die Vermeidung invasiver Beatmungsverfahren zeigen<sup>743</sup>. Weitere Studien zum Einsatz nicht-invasiver Beatmungsverfahren wie z.B. NAVA oder HFO-CPAP in Bezug auf den Einsatz von Sedativa (und Analgetika) sind dringend notwendig.

### **CII.3.2.6 Sedierung des Neugeborenen**

Für das Neugeborenenalter gelten einige Besonderheiten. Für eine längere Sedierung des Neugeborenen mit Midazolam wurde in einem Cochrane Review kein therapeutischer Vorteil gegenüber einer Placebothherapie gefunden, hingegen kam es sogar zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter schwerer Nebenwirkungen (intrazerebrale Blutungen, erhöhte Mortalität,...) und längeren Liegezeiten auf der neonatologischen Intensivstation<sup>721</sup>. Im Vergleich zu Midazolam wurden bei einer Dauersedierung mit Morphin weniger Nebenwirkungen beobachtet<sup>722</sup>.

Zum Einsatz von Dexmedetomidin in der Neonatologie gibt es derzeit lediglich zwei publizierte Studien. In der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von O'Mara et al.<sup>744</sup> war der Einsatz von parenteralem Dexmedetomidin mittels Dauerinfusion über eine mittlere Dauer von 12 Tagen als Sedativum bei 24 beatmeten Frühgeborenen (Medianes Gestationsalter 25,5 SSW) effektiv und in Bezug auf akute Nebenwirkungen sicher. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit Fentanyl behandelt wurde, zeigten sich in der Dexmedetomidin-Gruppe noch folgende Vorteile: kürzere Ventilationsdauer, früherer Mekoniumabgang, schnellerer oraler Kostenaufbau und weniger Infektionen.

In der prospektiven Multicenter-Studie zu Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Chrysostomou et al.<sup>745</sup> wurden insgesamt 42 maschinell beatmete Neugeborene (davon 18 Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 36 Schwangerschaftswochen) für 6-24h mit Dexmedetomidin sediert. Es traten im Rahmen der Studie keine schweren Nebenwirkungen auf, eine ausreichende Sedierung war mit Dexmedetomidin in 90% der Fälle zu erreichen. Dexmedetomidin wird aufgrund der Studienergebnisse von den Autoren als effektives Sedativum für die untersuchte Patientenpopulation bewertet. Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 36 Schwangerschaftswochen zeigten sich eine längere Halbwertszeit und längere Eliminationszeit.

Die derzeit vorliegenden Studiendaten zeigen, dass eine Dauersedierung mit Dexmedetomidin auch für Neugeborene in Zukunft eine mögliche Alternative zur opioid-basierten Sedierung darstellen könnte. Es sind hier dringend weitere randomisierte, placebokontrollierte, prospektive Studien notwendig. Wichtiger Hinweis: Dexmedetomidin ist aktuell nicht für den Einsatz bei Neugeborenen zugelassen!

Für den begründeten Routineeinsatz anderer Sedativa (z.B. Chloralhydrat oder Phenobarbital) zur Dauersedierung des Neugeborenen gibt es keine ausreichende Evidenz. Ihr Einsatz sollte obligat nur im absoluten Einzelfall und nach sorgfältiger Risiko-/Nutzenabwägung erfolgen.

Beim Einsatz von Sedativa im Neugeborenenalter ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass es zunehmend tierexperimentelle Daten gibt, die darauf hinweisen, dass der (prolongierte) Einsatz von Sedativa in der Neugeborenenperiode negative Auswirkungen auf die spätere neurologische Entwicklung bei Primaten haben kann. Diskutiert werden insbesondere über NMDA- und GABA-Rezeptoren vermittelte Schädigungsprozesse wie Neuroapoptose und gestörte Synaptogenese<sup>723-726,728,729,727</sup>. Aktuell gibt es allerdings noch keine validen Daten aus der Humanforschung.

Fazit: Ein Einsatz von Sedativa bei Früh- und Reifgeborenen ist nur bei starken Unruhezuständen, die den Heilungsprozess des Kindes akut bedrohen und sich durch patientenorientierte Pflegemaßnahmen und Positionierung, Synchronisierung maschineller Beatmung, Ernährung und optimale Pflegetemperatur nicht beeinflussen lassen, indiziert. Die Dauersedierung eines Neugeborenen bleibt eine absolute Ausnahmetherapie und sollte aktuell primär mit Morphin erfolgen.

**d) Delirtherapie**

| Empfehlung   | LoE                         | GoR      |
|--|-----------------------------|----------|
| C.2.d.1<br>Die Therapie des Delirs bei Kindern sollte symptomorientiert, pharmakologisch, nicht-pharmakologisch, mit psychosozialen Interventionen erfolgen und eine Differentialdiagnostik zu kausalen Ursachen beinhalten <sup>746,747,668</sup> . | [746]4<br>[747]4<br>[668]3b | <b>B</b> |

**II.3.3 Anti-delirante Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern**

Bezüglich sicherer und effektiver Therapieoptionen des Delirs im Kindesalter besteht aktuell großer Forschungsbedarf. Pädiatrische Patienten scheinen besonders vulnerabel für toxische, metabolische oder traumatische ZNS-Insulte zu sein und entwickeln häufiger ein Delir aufgrund von Fieber, unabhängig von der Ursache<sup>748</sup>. Weitere Ursachen für ein Delir sind vergleichbar wie beim erwachsenen Patienten möglich und sollten geprüft werden (als Hilfe kann der Merkspruch: I WATCH DEATH dienen<sup>749</sup>).

Zu den nicht-pharmakologischen Strategien zur Vermeidung eines Opiat- und/oder Benzodiazepin-Entzug-bedingten Delirs gehören Reduktion der Gesamtmenge applizierter Sedativa, Einsatz von geeigneten Messinstrumenten für Analgesie, Sedierung und Delir sowie der Einsatz von Protokollen; Vermeidung von Schlafentzug, Lärm und Stress<sup>693</sup>. Zum Stellenwert von etablierten Strategien bei Erwachsenen, wie z.B. täglicher Sedierungsstop, tägliche Reduktion der Dosis um 10%, Substitution durch Lorazepam oder Clonidin etc. gibt es keine Daten bei kritisch kranken Kindern.

Bezüglich der 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 zur Therapie des Delirs im Kindesalter einzusetzen<sup>746,750,668</sup>. Zur pharmakologischen Therapie können unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Kindern ab 4 Jahren niedrig dosiertes Haloperidol oder Risperidon eingesetzt werden<sup>746,668,751</sup>. Einzelfallschilderungen berichten über eine effektive und sichere

Therapie mit Haloperidol einmalig i.v. auch bei jüngeren Kindern (28/42 Monate<sup>752</sup>). Die Inzidenz

unerwünschter Nebenwirkungen beider Medikamente im Einsatz auf der pädiatrischen Intensivstation ist nicht gut untersucht. In einer retrospektiven Datenanalyse von 26 Kindern unter Haloperidoltherapie wurde eine Rate von 23% unerwünschter Nebenwirkungen beschrieben<sup>753</sup>. Zu Rate unerwünschter Nebenwirkungen unter Risperidontherapie bei Kindern auf der Intensivstation gibt es derzeit keine publizierten Daten. Eine konsiliarische, kinder- und jugendpsychiatrische Mitbeurteilung vor Beginn einer medikamentösen Therapie eines Delirs sollte generell erwogen werden.

**D. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patienten****1) Monitoring und Comprehensive Geriatric Assessment**

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>                    | <b>GoR</b> |
|---|-------------------------------|------------|
| D1.1<br>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 <sup>519, 156, 157</sup> .<br><i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i> | [519]2b<br>[156]2b<br>[157]2b | <b>A</b>   |
| D1.2<br>Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz kann die "BESD" (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) zur Schmerzeinschätzung eingesetzt werden <sup>754, 755</sup> .<br><i>down-grading: individuelle Indikation</i>   | [754]2b<br>[755]2b            | <b>O</b>   |
| D1.3<br>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 <sup>756</sup> .   | [756]1b                       | <b>A</b>   |

Die Definition von „Alter“ ist nicht eindeutig, denn das chronologische Alter per se stellt keinen Risikofaktor dar. Ebenso wenig lässt sich eine Altersgrenze definieren, ab der ein Patient als „älter“ zu bezeichnen ist. Das klinische Alter setzt sich aus dem biologischen Alter, Komorbidität, Komedikation und externen Einflüssen zusammen. Die altersbedingten Veränderungen im kardiovaskulären, pulmonalen, renalen und nervalen System führen zu einer anderen Pharmakodynamik und –kinetik der Medikamente. Dies bedingt veränderte Verteilungsvolumina, höhere Wirkspiegel und verlängerte Wirkungsdauer vieler Medikamente, die in ihrer Dosierung entsprechend angepasst werden müssen. Das ärztlich induzierte akzidentell mehrtägige Koma nach Midazolam/Fentanyl-Dauerinfusion ist ein nicht akzeptables, aber häufiges Phänomen.

Zum Monitoring der Sedierung kann der RASS oder andere Sedierungsskalen eingesetzt werden (s. Kapitel Monitoring). Die Erfassung der Schmerzintensität ist bei kognitiv eingeschränkten oder dementen Patienten erschwert. Hier können neben der Verbalen Rating Skala (VRS, s.Kapitel



Monitoring) und der Faces Pain Scale (FPS, s. Kapitel Kindermonitoring) auch die deutsche Version der PAINAD-Scale, die BESD-Skala (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz, s. Anhang) eingesetzt werden<sup>754, 755</sup>.

Bei allen Skalen sollte ab einem Punktwert > 4 analgetisch behandelt werden.

Hinsichtlich der Entwicklung eines Delirs sind ältere Patienten besonders gefährdet, da sie häufig die entsprechende Prädisposition wie neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Demenz), zerebrale Minderperfusion, chronische Hypoxie, Infektionen, Medikamentenüberdosierung, Schwerhörigkeit, Sehstörungen etc aufweisen.

## 2) Therapeutische Konzepte

| Empfehlung   | LoE               | GoR      |
|--|-------------------|----------|
| D2.1<br>Prophylaktisch sollte bei geriatrischen Patienten mit weiteren Risikofaktoren für ein Delir niedrig dosiertes Haloperidol oder Rivastigmin eingesetzt werden <sup>36, 757</sup><br><i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i> | [36]1b<br>[757]1b | <b>B</b> |
| D2.2<br>Prophylaktisch sollte bei geriatrischen Patienten zur Prävention eines Delirs nachts Melatonin eingesetzt werden <sup>60</sup> .<br><i>down-grading: Verfügbarkeit</i>   | [60]1b            | <b>B</b> |
| D2.3<br>Benzodiazepine sollen bei älteren Patienten nur nach strenger Indikationsprüfung zur Sedierung verwendet und auch nur titriert nach Ziel-RASS verwendet werden <sup>758</sup> .  | [758]1b           | <b>A</b> |
| D2.4<br>Anticholinerge Medikamente sollen auf Grund Ihres hohen Delir-Risikos bei älteren Patienten gemieden werden <sup>759</sup> .   | [759]1a           | <b>A</b> |

Auch bei älteren Patienten, ebenso wie bei anderen Patienten bedarf es zur Erreichung des Analgesie- und Sedierungsziels einer zielorientierten Titration der Medikamente, meist in niedrigeren Dosen als bei jüngeren Patienten. Gerade beim älteren Patienten sollten Regionalverfahren und Medikamente mit kurzer kontextsensitiver HWZ bevorzugt eingesetzt werden.

Ältere Patienten haben häufig eine Dauermedikation mit einer Vielzahl anticholinerg wirksamer Medikamenten<sup>760</sup>. Zunächst gilt es die Polypharmazie zu überprüfen<sup>761</sup>, ferner sollten Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften während der intensivmedizinische Behandlung in Bezug auf ihr anticholinerges Nebenwirkungspotential streng abgewogen werden und ggf. durch Alternativen ersetzt werden<sup>759</sup>.

10-24% der alten Patienten haben bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus ein Delir. Ältere Patienten nach Hüft-TEP entwickeln diese Komplikation in 50% der Fälle<sup>762</sup>. Diese Patienten haben kurz- und langfristig eine höhere Mortalität; > 40% der Überlebenden tragen langfristige kognitive

Störungen davon und sind auf Pflege angewiesen<sup>763</sup>.

Delirmonitoring ist essentiell; insbesondere bei älteren Patienten wird das Delir häufig unterschätzt<sup>764</sup>. Instrumente wie die CAM-ICU können auch bei dementen Patienten unter Berücksichtigung des Ausgangszustandes orientierend eingesetzt werden<sup>765</sup>. Ältere Menschen, insbesondere bei vorbestehenden kognitiven Störungen, reagieren empfindlich auf einen Umgebungswechsel.

Präventive Maßnahmen wie Seh- und Hörhilfen, Reorientierung, kognitive Stimulation etc sind vor allem bei älteren Patienten indiziert<sup>58</sup>. In der Delirtherapie sollten v.a. die delirogene Potenz von langwirksamen Benzodiazepinen<sup>764</sup> sowie die kardialen Nebenwirkungen der Neuroleptika beachtet werden und eine entsprechend vorsichtige Dosierung angewandt werden<sup>326,323,352</sup>.

Die präoperative Gabe von Haloperidol in niedriger Dosis (3 x 0,5 mg/d) konnte bei geriatrischen Patienten mit Hüft-TEP die Ausprägung eines Delirs vermindern<sup>766,29</sup>. Zur Behandlung des Delirs sollte Melatonin bzw. deren Analoga zur Nacht erwogen werden, um die Inzidenz und die Dauer des Delirs zu reduzieren<sup>60</sup>.

**E. Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie**

| <b>Empfehlung</b>   | <b>LoE</b>                    | <b>GoR</b> |
|---|-------------------------------|------------|
| E.1<br>Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auf der Intensivstation sollen Leitlinien konform erfolgen und einer Qualitätssicherung unterliegen <sup>11</sup> .   | [11]1a                        | <b>A</b>   |
| E.2<br>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 <sup>256,767,768</sup> .<br><i>down-grading: individuelle klinische Gegebenheiten</i> | [256]1b<br>[767]1b<br>[768]3b | <b>O</b>   |
| E.3<br>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 <sup>40,137</sup> .   | [40]1b<br>[137]2b             | <b>A</b>   |
| E.4<br>Zur konsequenten Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards soll eine Schulung des Personals in deren Anwendung erfolgen <sup>769,770,771</sup> .   | [769]2b<br>[770]1b<br>[771]1a | <b>A</b>   |

**Ökonomie und Qualitätssicherung**

Unter dem Aspekt der Kostenreduktion im Gesundheitssystem hat die Intensivmedizin eine besondere Bedeutung. In Krankenhäusern der Maximalversorgung werden für die Intensivstationen ca. 20 Prozent des Gesamtetats aufgewendet, obwohl nur ca. 5 Prozent aller Krankenhauspatienten in diesem Bereich behandelt werden<sup>772</sup>. Somit gehören die Intensivstationen neben den Operationseinheiten zu den teuersten Abteilungen einer Klinik. Eine Befragung unter deutschen anästhesiologisch geführten Intensivstationen zeigte, dass ein Behandlungstag abhängig von der Bettenzahl und der Versorgungsstufe der Klinik (ohne Einbeziehung der Abschreibung für die Investitionskosten der apparativen Ausstattung) ca. 900 Euro (874 -1889 Euro) kostet<sup>773</sup>. Ähnliche Ergebnisse wurden von Jacobs et al.<sup>774</sup> für britische

Intensivstationen ermittelt. Dabei liegen die Arzneikosten auf europäischen Intensivstationen laut der EURICUS III Erhebung<sup>775</sup> bei durchschnittlich 15,4 Prozent. Bei der Kostenanalyse nehmen Analgetika und Sedativa neben Blut, Blutprodukten, Antibiotika und parenteraler Ernährung einen vorderen Rang ein. Auch in den USA werden ca. 15 Prozent des Budgets von den Intensivstationen verbraucht, wobei der Anteil der Medikamentenkosten ebenfalls zwischen 10 und 15 Prozent beträgt<sup>776</sup>. Viele der Sedativa, Analgetika und neuromuskulär blockierenden Substanzen haben nicht nur hohe Anschaffungskosten, sondern verursachen auch indirekte Kosten<sup>776</sup>. Hohe indirekte Kosten werden insbesondere bei Fehlsteuerung, z.B. durch Zunahme der Beatmungsdauer und Erhöhung der Pneumonieinzidenz verursacht. Um die unter ökonomischem Aspekt angestrebte Reduktion der Therapiekosten sinnvoll zu erzielen, ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse unter besonderer Berücksichtigung evidenz-basierter Therapieformen durchzuführen<sup>777</sup>. Als generelle Zielstellung gilt es dabei, eine optimale Behandlung zu angemessenen Preisen zu fördern und unnötige oder gar schädliche Therapiemaßnahmen auszuschließen. Dies beinhaltet die Beantwortung der folgenden Fragestellungen:

- Was ist notwendig?
- Was ist in Einzelfällen nützlich?
- Was ist überflüssig?
- Was ist obsolet?

Sinnvoll ist es, Therapiekosten im Kontext mit Konzepten in der Prozesskette einer Behandlung zu analysieren. Eine Kostendiskussion ohne Erhebung von patientengruppen-bezogenen Qualitätsdaten ist strikt abzulehnen. Der Kerndatensatz Intensivmedizin<sup>143</sup> bietet hierfür die Grundlage. Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse von Analgesie- und Sedierungskonzepten muss sich messen lassen an Qualitätsmerkmalen wie der Mortalität, besser noch der adjustierten Standardisierten Mortalitätsrate (SMR)<sup>778</sup>, die die tatsächliche in Relation zur vorhergesagten Sterblichkeit betrachtet, der Beatmungsdauer, der intensivstationären Behandlungsdauer, der Wiederaufnahmerate auf die Intensivstation binnen 48 h und der Infektionsrate (speziell nosokomialer Pneumonien). Eine Kosten-Minimierungsanalyse würde bezogen auf das gleiche Outcome, z.B. bezogen auf die Gruppe der Überlebenden, die Therapiekosten oder in diesem Fall die Kosten für Analgesie und Sedierung betrachten. Geht man vom reinen Kostenminimierungsansatz aus, so wäre zunächst das Ziel, die Kosten für die Pharmaka möglichst gering zu halten. Dies beinhaltet jedoch die Gefahr, dass man unter Umständen eine verlängerte

intensivstationäre Behandlungsdauer auf Grund schwerer kalkulierbarer Wirkungen der kostengünstigeren Medikamente in Kauf nimmt. Eine Kosten-Minimierungsanalyse ist nur dann sinnvoll hochwertig, wenn bei den genannten Qualitätsmerkmalen keine Verschlechterung auftritt.

Ein grundsätzliches Problem von Kostenerhebungen im Krankenhaus ist neben der Gruppenspezifität des Patientenkollektivs die Methode der Kostenerhebung selbst. Man unterscheidet zwischen Top-Down-Analysen (Kostenstellenrechnung) und Bottom-Up-Analysen (Kostenträgerrechnung). Top-Down-Analysen ermitteln die Kosten der Intensiveinheit über einen Zeitraum bezogen auf das Patientenkollektiv. Sie sind mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Bottom-Up-Analysen gehen von einer fallbezogenen Kostenermittlung aus. Sind ausreichend Daten vorhanden, die eine Differenzierung von Patientengruppen erlauben, ist dieses Verfahren vorzuziehen. Therapiekosten sollten immer im Kontext der Prozessqualität (z.B. wie hochwertig ist der Sedierungsstandard) und im Hinblick auf die Ergebnisqualität (z.B. Beatmungsdauer, Liegedauer, Infektionsrate, Sterblichkeit, Lebensqualität) analysiert werden.

Die ökonomische Evaluation von Therapieformen hilft, sich die Konsequenzen und Kosten zu verdeutlichen. Sie kann und darf jedoch niemals die alleinige Basis der klinischen Entscheidung für den individuellen Patienten sein, sondern stellt lediglich eine Hilfe im Entscheidungsprozess dar. Des Weiteren muß bei der Entscheidungsfindung die lokal vorhandene Strukturqualität (z.B. technische Möglichkeiten) berücksichtigt werden<sup>779</sup>.

Schmerz eignet sich in besonderer Weise als fachübergreifender Qualitätsindikator für Krankenhäuser, da er alle von der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) (gGmbH) geforderten Kriterien erfüllt<sup>78</sup>. Das Ziel sollte eine maximal mögliche Schmerzreduktion bei minimalen Nebenwirkungen während der gesamten Behandlungskette sein. Die Teilnahme an einer internen und externen Qualitätssicherung (Benchmarking) wird empfohlen; die Ergebnisse sollten in den Qualitätsberichten der Krankenhäuser ihren Niederschlag finden.

Das Vorliegen standardisierter Dokumentations- und Schmerz-, Sedierungs- und Delirmessinstrumente ist ein Parameter der Strukturqualität und Voraussetzung für die Erhebung von Prozess- und Ergebnisparametern. Indikatoren für die Prozessqualität sind beispielsweise die regelmäßige Dokumentation der Schmerz-, Sedierungs- und Delirintensität, Ergebnisparameter sind z. B. Schmerzintensität, Beatmungsdauer, Liegedauer, Sterblichkeit, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Eine Verbesserung der Prozess- und Ergebnisqualität scheint bereits durch Veränderungen der Organisationsstrukturen erreicht werden zu können<sup>780</sup>. Bei der Durchführung von Qualitätsmanagementprojekten ist es sinnvoll zu Beginn eine Ist-Analyse durchzuführen und Defizite aufzudecken, um nach Einführung qualitätsverbessernder Maßnahmen Veränderungen feststellen zu können<sup>780</sup>.

Die Finanzierung der Krankenhausleistungen hat sich durch die German Diagnosis-Related-Groups (G-DRG) und die damit verbundene Aufgabe des Selbstkostendeckungsprinzips grundlegend verändert. Daher ist zur Berechnung der Stellenpläne der Nachweis des tatsächlichen Personalbedarfes essentiell. Zur Personalbedarfsplanung in der Intensivmedizin kann die Verwendung eines leistungsorientierten Kalkulationsmodell hilfreich sein, berechnet auf Basis der erbrachten intensivmedizinischen Leistungen und unter Berücksichtigung der eigenen Betriebsorganisation, wie das ärztliche Qualitätsniveau, der Effizienz von Prozessabläufen, sowie individueller räumlicher und struktureller Bedingungen<sup>275</sup>. Pronovost PJ et al.<sup>781 782</sup> konnten zeigen, dass allein die Einhaltung und Kontrolle von Therapiemaßnahmen zu einer Verbesserung der Qualität und zu ökonomischen Vorteilen führt. Brattebo et al.<sup>768</sup> stellten fest, dass die Anwendung von Scoringssystemen und Sedierungsprotokollen bei mechanisch beatmeten Patienten einer chirurgischen Intensivstation zu signifikanten Effekten im Bezug auf die Verkürzung der Beatmungszeit führte. Den Nutzen von Scoringssystemen verdeutlichen auch die Untersuchungen von Kress JP et al.<sup>129</sup>. Hier führte eine tägliche Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwecken zu einer Reduktion der Beatmungs- und intensivstationären Behandlungsdauer. Costa J et al.<sup>783</sup> verglichen die Kosten einer empirischen Sedierung mit Midazolam gegenüber einer kontrollierten Sedierung und konnten feststellen, dass sowohl die Dosierungen als auch die Kosten der empirischen Sedierung doppelt so hoch waren. Im Gegensatz dazu war die bessere Sedierungsqualität mit der kontrollierten Methode zu erzielen. Bestätigung findet dies in den Untersuchungen von MacLaren R et al.<sup>784</sup> die ebenfalls sowohl eine Verbesserung der Sedierungs- und Analgesiequalität als auch eine Kostenreduktion bei protokollgeleiteter Therapie gegenüber empirischer Therapie feststellen konnten. Devlin JW et al.<sup>785</sup> verglichen die Weaningzeiten von der maschinellen Beatmung und die Sedierungskosten vor und nach der konsequenten Umsetzung von Sedierungsleitlinien und konnten eine bis zu 75%-ige Reduktion der Kosten für Sedativa ohne negative Effekte auf den Weaningprozess verzeichnen. Eine deutliche Kostenreduktion ohne Veränderung der Mortalitätsrate durch die Einführung von Protokollen zur gezielten Anwendung

von Sedativa, Analgetika, neuromuskulär blockierenden Substanzen und von Protokollen für den Weaningprozess von der maschinellen Beatmung konnten auch Marx et al.<sup>786</sup> zeigen. Durch eine kritische Indikationsstellung für Muskelrelaxanzien gelang es, hierbei nicht nur die Kosten für Muskelrelaxanzien um 75 Prozent zu senken, sondern auch die Beatmungsstunden konnten um 35 Prozent von 140 auf 90 Stunden reduziert werden. Des Weiteren wurden die durchschnittliche Dauer der intensivstationären Behandlung um 1,5 Tage und die Infektionsrate gesenkt. Die Sicherheit und Kosteneffektivität durch den rationalen Gebrauch von Leitlinien findet auch in der Untersuchung von Mascia MF et al.<sup>787</sup> Bestätigung. So wurde beispielsweise der Einsatz von Muskelrelaxanzien durch die Umsetzung der Leitlinien von 30 Prozent auf 5 Prozent gesenkt. Nicht nur die direkten Medikamentenkosten sondern auch die Beatmungszeit und die intensivstationäre Behandlungsdauer konnten vermindert werden. Dies gelang, obwohl die Gruppe nach Einführung der Leitlinien eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Erkrankungsschwere hatte, ohne dass eine statistisch signifikante Steigerung der Mortalität zu verzeichnen war. Das die konsequente Anwendung evidenz-basierter klinischer Behandlungspfade, einschließlich der Nutzung von Sedierungs- und Weaningprotokollen, nicht nur zu einer erheblichen Kosteneinsparung sondern auch zu einer zum Teil statistisch signifikanten Verbesserung klinischer Outcomeparameter führen kann, verdeutlicht die Untersuchung von Burns SM et al.<sup>365</sup> bei intensivstationären Patienten mit einer Beatmungsdauer von über 72 Stunden. Sowohl Beatmungszeiten als auch intensivstationäre Behandlungs- und Krankenhausverweildauer konnten signifikant gesenkt werden.

Während der Benefit von Leitlinien bzw. Standards/SOPs mittlerweile unumstrittener Konsens ist, gestaltet sich die Frage nach dem idealen Sedierungs- und Analgesieregime weiterhin schwierig. Es existiert eine Vielzahl von Studien mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist erheblich eingeschränkt<sup>142</sup>. Folgende Faktoren führen insbesondere bei Medikamentenvergleichen neben unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen (z.B. kontinuierliche Gabe oder Bolusapplikation) zu einer zum Teil erheblichen Beeinflussung der Ergebnisse:

- Profil und personelle sowie technische Ausstattung der Intensivstation (z.B. Qualität der Beatmungsgeräte)
- Altersstruktur der Patienten
- Grunderkrankung und Erkrankungsschwere



- Komorbidität
- Begleitmedikation
- Festlegung der Zielpunkte der Untersuchung (z.B. Extubationszeit, Beatmungsdauer, intensivstationäre Behandlungsdauer, Patientenzufriedenheit, Erfassung von Komplikationen, Krankenhausverweildauer, Lebensqualität).

Devlin JW et al.<sup>785</sup> stellten fest, dass sich die Applikation von Lorazepam bei Patienten mit einer Beatmungsdauer > 6 Stunden als kosteneffizienter im Bezug auf die Sedierungskosten (Vergleich mit Midazolam und Propofol) erwies, ohne die Entwöhnungsphase von der maschinellen Beatmung negativ zu beeinflussen. Bei kardiochirurgischen Patienten fanden Searle NR et al.<sup>788</sup> keinen Unterschied in der Zeit bis zur Extubation bei Verwendung von Midazolam oder Propofol. Die Analysen von Anis AH et al.<sup>789</sup> demonstrierten bei der Anwendung von Propofol im Vergleich zu Midazolam eine Verkürzung der Extubationszeit bei höheren Sedierungskosten. Eine Beeinflussung der intensivstationären Behandlungsdauer und der intensivstationären Gesamtkosten erfolgte nicht. Im Gegensatz dazu verzeichneten Carrasco G et al.<sup>790</sup> insbesondere bei Patienten mit einer Sedierungsdauer unter 24 Stunden, bei der kontinuierlichen Anwendung von Propofol (Vergleich mit Midazolam) eine identische Sicherheit und ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Die Untersuchungen von Barrientos-Vega R et al.<sup>791</sup> verweisen auf die kürzeren Weaningphasen von der maschinellen Beatmung bei Anwendung von Propofol im Vergleich mit Midazolam und geringere Sedierungskosten. Auch bei der Anwendung von Propofol 2% im Vergleich zu Midazolam kompensierten die kürzeren Weaningzeiten die höheren Medikamentenkosten<sup>791</sup>. De Bellis P et al.<sup>792</sup> bevorzugten nach ihren Untersuchungsergebnissen Remifentanyl, da im Vergleich mit Midazolam und Propofol die geringsten kardiovaskulären Beeinflussungen auftraten.

Die dargestellten kontroversen Ergebnisse verdeutlichen die Problematik der Betrachtung der Analgesie- und Sedierungskonzepte unter ökonomischen Aspekten. Die Sedierungskosten stellen nur einen (wenn auch beträchtlichen) Anteil an den Gesamtkosten dar. Sie unterliegen zahlreichen direkten und indirekten Beeinflussungen und können selbst indirekte Kosten steigern oder reduzieren<sup>776</sup>. Dies wird auch durch die Untersuchung von Brodner G et al.<sup>107</sup> verdeutlicht. Die Bevorzugung der patienten-kontrollierten Epiduralanalgesie zur Schmerztherapie im Rahmen des Fast-track-Konzeptes mit frühzeitiger Extubation und optimalem perioperativem Management bei großen chirurgischen Operationen führte zwar zu initial höheren Kosten. Diese wurden jedoch im

Verlauf wieder kompensiert durch ein verbessertes Schmerzmanagement und die Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer. Dieses Beispiel belegt ferner, dass die Betrachtung von Therapiekosten allein aus der Kostenstellen-Perspektive ohne prozessbezogenen Kontext sowohl medizinisch als auch ökonomisch kontraproduktiv ist.

In einer retrospektiven Analyse aus dem deutschsprachigen Raum konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem hyperaktiven Delir zusätzliche Kosten verursachen. Durch frühe Routine-Detektion nach Training des intensivmedizinischen Personals ließen sich die Behandlungsdauer und die Kosten deutlich im Schnitt um 0,3 CMP pro Patient (also ca. 1200€) reduzieren<sup>793</sup>. In internationalen Studien lies sich durch eine Delir-Präventionsstrategie die Delirrate um 15% reduzieren, der Nettoeffekt für die Prävention belief sich auf 5.539<sup>794</sup>€.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine abschließende Evidenzgrundlage für die Bevorzugung eines einzigen optimalen Konzeptes zur Analgesie, Sedierung und zu Delirmanagement in der heterogenen Population der intensivstationärbehandlungspflichtigen Patienten gibt<sup>795</sup>. Wichtig erscheint umso mehr die adäquate Umsetzung der in den peer-reviews festgelegten Qualitätsindikatoren<sup>796</sup> und die Schulung des Personals<sup>770,793</sup>. Die angemessene Medikamentenauswahl ist nicht nur unter therapeutischen sondern auch unter pharmakoökonomischen Aspekten von Bedeutung<sup>797</sup>. Die konsequente Anwendung von Leitlinien bzw. deren Umsetzung in klinikinternen Standards/SOPs kann Kosten reduzieren. Klare Indikationsstellungen und Scoringsysteme sowie klinische Behandlungspfade vermitteln Hilfen zur Entscheidungsfindung nicht nur im Bezug auf das therapeutische Vorgehen sondern auch im Hinblick auf eine kosteneffiziente Therapie mit maximalem Benefit für den Patienten. Die endgültige Entscheidungsfindung erfolgt jedoch grundsätzlich im Interesse des individuellen Patienten, sollte bei Abweichungen von den Standardtherapien aber begründet werden.

### **Implementierung der Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und dem Delirmanagement im Rahmen der Intensivmedizin**

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Unter Berücksichtigung der regionalen Besonderheiten sollten sie in klinikinterne Richtlinien bzw. Standard Operating Procedures (SOPs) integriert werden<sup>131, 258</sup>. Die Notwendigkeit von Leitlinien

bzw. Standards im Interesse der Therapiesicherheit für Patienten und medizinisches Personal ist mittlerweile unumstrittener Konsens<sup>798 799</sup>. Dabei ist es zunächst nicht so entscheidend, welches Konzept zur Anwendung kommt, sondern dass ein Konzept konsequent genutzt wird, und die sich daraus ergebenden Entscheidungs- und Handlungsabläufe klar und nachvollziehbar definiert sind<sup>97</sup>. Die ökonomischen Vorteile der Anwendung von Leitlinien ohne Verschlechterung der Ergebnisqualität sind mittlerweile vielfach bestätigt. Wissenschaftliche Erkenntnisse werden allerdings nicht 1:1 in den Alltag auf der Intensivstation übertragen. Verschiedene Studien haben gezeigt, wie groß die Lücke zwischen „best evidence“ und „best practice“ ist. Etwa 30-40% aller Patienten werden nicht nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand behandelt und 20-25% erhalten sogar potentiell gefährliche Therapien.<sup>800</sup> Auch wenn die Erstellung und Verbreitung von Leitlinien die Versorgung kritisch kranker Patienten verbessern kann, gibt es dennoch Barrieren für die breite Umsetzung. Gründe dafür sind fehlende Kenntnis der Existenz solcher Leitlinien, fehlende Zustimmung oder fehlende Ressourcen zur Implementierung. Selbst wenn Ärzte sowohl die Kenntnis als auch den Willen zur Anwendung neuer Erkenntnisse haben, kann dies an der mangelnden Unterstützung der Umgebung scheitern<sup>800</sup>. Ärzte sind Teil eines Teams zusammen mit Pflegekräften, Physiotherapeuten und anderen. Gerade im intensivmedizinischen Bereich ist sowohl interdisziplinäre als auch interprofessionale Zusammenarbeit von großer Bedeutung, doch in einer entsprechenden Befragung bezeichneten nur 20% die Zusammenarbeit als „sehr gut“. Interessanterweise stufen Ärzte die Zusammenarbeit dabei besser ein als Pflegekräfte<sup>801</sup>.

Eine Möglichkeit, Organisationsstrukturen im Sinne der Prozesskette zu verbessern, stellt die Schnittstelle zwischen Arzt und Pflege dar. Aufgabe der Pflege ist es unter anderem, den Analgesie- und Sedierungsbedarf zu ermitteln, und die Informationen zeitnah an den Arzt weiterzuleiten. Je nach Struktur der jeweiligen Intensivstation und abhängig von der Arbeitsbelastung der einzelnen Mitarbeiter kann viel Zeit vergehen bis dies zu einer angemessenen Adaption der Analgosedierung führt. Dies bedingt entweder unnötig tiefe Analgosedierung oder ein Leiden des Patienten durch zu flache Analgosedierung. Eine Möglichkeit der Strukturverbesserung stellt deshalb die Möglichkeit dar, die Steuerung der Analgesie und Sedierung (mittels einer Spritzenpumpe) nach vorgegebenen Protokollen und ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal erfolgen zu lassen, unter der Voraussetzung, dass das Intensivpflegepersonal (Fachpflegestandard) spezielle und qualifizierte Kenntnisse, Erfahrungen

und Fertigkeiten vorweisen kann. Mehrere Studien belegen, dass dies zu einem verbesserten Outcome von Patienten führen kann. So konnte gezeigt werden, dass es unter pflegegeleiteter, protokollgestützter Analgosedierung zu signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer, des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts kommen kann<sup>767, 768</sup> Quenot et al.<sup>256</sup> konnten zudem eine signifikante Verringerung der Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) nachweisen. In keiner der genannten Studien wurden negative Ereignisse beobachtet.

Verbesserungen in der Implementierung evidenzbasierter Erkenntnisse werden klar gefordert<sup>802</sup>. Die Übersetzung der Leitlinie in ein protokoll-baisertes individuell für ein Krankenhaus ist essentiell um eine adäquate Implementierung zu erreichen. So konnte in einem solchen Konzept zum Analgesie-, Sedierungs- und Delirmanagement erreicht werden, dass eine häufigere Erhebung der Sedierungs- und Delirscores erfolgte. Damit verbunden waren eine Reduktion der Gabe von Benzodiazepinen, eine verminderte Delirinzidenz, eine kürzere mechanische Beatmung, sowie eine verkürzte Intensivbehandlungs- und Krankenhausverweildauer<sup>803</sup>. In einer Studie von Radtke et al. konnte gezeigt werden, dass ein reines Hinterlegen einer Leitlinie zu keiner Verbesserung geführt hat, erst die Einführung von protokoll-basierten Schulungskonzepten und bettseitigem Training konnten die Implementierungsraten nachhaltig im ein Jahr follow-up verbessert werden<sup>770</sup>. Dies zeigte sich auch in einer Metaanalyse, dass nur durch einen multidimensionalen Ansatz Delir und Outcome verbessert werden kann: Wachheit des Patienten, Weaning von der Beatmung nach Protokoll, Delirmonitoring und –Behandlung, sowie Frühmobilisierung<sup>804</sup>. Die Umsetzung der Leitlinie setzt das Vorhandensein von Ressourcen voraus wie Fachpersonal, effektives Zeitmanagement und Motivation<sup>258, 275</sup>. Für die konsequente Umsetzung der Leitlinien in der klinischen Praxis sind insbesondere in der Einführungsphase neben deren Verbreitung auch Schulungen zu deren Anwendung notwendig<sup>768, 83, 769</sup>.

## Literaturverzeichnis

1. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Critical care medicine* 2010;38:2155-60.
2. Chahraoui K, Laurent A, Bioy A, Quenot JP. Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *Journal of critical care* 2015.
3. 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;43:326-33.
4. 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. *Critical care medicine* 2009;37:177-83.
5. 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;167:1629-34.
6. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13:R77.
7. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;301:489-99.
8. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
9. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *The Journal of trauma* 2008;65:34-41.
10. Andresen JM, Girard TD, Pandharipande PP, Davidson MA, Ely EW, Watson PL. Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of postcoma delirium in mechanically ventilated ICU patients. *Critical care medicine* 2014;42:2244-51.
11. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2013;41:263-306.
12. Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults\*. *Critical care medicine* 2015;43:557-66.
13. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Critical care medicine* 2007;35:112-7.
14. Zhang WY, Wu WL, Gu JJ, et al. Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *Journal of critical care* 2015.
15. Association AP, Kernberg. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Dsm-5(r))*: Amer Psychiatric Pub Inc; 2013.
16. 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. *Anesthesia and analgesia* 2010;111:451-63.
17. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;291:1753-62.

18. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive care medicine* 2001;27:1892-900.
19. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine* 2010;38:1513-20.
20. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive care medicine* 2007;33:66-73.
21. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007;132:624-36.
22. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical care medicine* 2010;38:2311-8.
23. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R375-81.
24. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine* 2013;369:1306-16.
25. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine* 1999;340:669-76.
26. Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Current opinion in critical care* 2011;17:131-40.
27. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012;344:e420.
28. van Meenen LC, van Meenen DM, de Rooij SE, ter Riet G. Risk prediction models for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014;62:2383-90.
29. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y, et al. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surgery today* 2002;32:310-4.
30. Awissi DK, Begin 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. *The Annals of pharmacotherapy* 2012;46:21-8.
31. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2010;91:536-42.
32. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive care medicine* 2007;33:1007-13.
33. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care* 2007;35:714-9.
34. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
35. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. 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;111:1075-84.
36. Wang W, Li HL, Wang DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial\*. *Critical care medicine* 2012;40:731-9.

37. 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:R9.
38. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study\*. *Critical care medicine* 2013;41:1983-91.
39. Al-Qadheeb NS, Balk EM, Fraser GL, et al. Randomized ICU trials do not demonstrate an association between interventions that reduce delirium duration and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine* 2014;42:1442-54.
40. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
41. Colombo R, Corona A, Praga F, et al. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva anesthesiologica* 2012;78:1026-33.
42. 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;69:540-9.
43. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive care medicine* 2013;39:910-8.
44. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
45. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care. England*2014:R156.
46. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *General hospital psychiatry* 2013;35:105-11.
47. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 2008;36:1083-8.
48. Arabi Y, Haddad S, Hawes R, et al. Changing sedation practices in the intensive care unit--protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East journal of anesthesiology* 2007;19:429-47.
49. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Critical care medicine. United States*2009:825-32.
50. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care. England*2010:R210.
51. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
52. Taguchi T, Yano M, Kido Y. Influence of bright light therapy on postoperative patients: a pilot study. *Intensive & critical care nursing : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses* 2007;23:289-97.
53. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, Bazil CW. Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol* 2015;32:66-74.
54. Nannapaneni S, Lee SJ, Kashiouris M, et al. Preliminary noise reduction efforts in a medical intensive care unit. *Hosp Pract (1995)* 2015;43:94-100.

55. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;191:731-8.
56. Alway A, Halm MA, Shilhanek M, St Pierre J. Do earplugs and eye masks affect sleep and delirium outcomes in the critically ill? *Am J Crit Care* 2013;22:357-60.
57. 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:R73.
58. Inouye SK. A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med* 2004;71:890-6.
59. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S3.
60. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry* 2014;71:397-403.
61. Wade D, Hardy R, Howell D, Mythen M. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva anesthesiologica* 2013;79:944-63.
62. Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Critical care medicine* 2013;41:S81-98.
63. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, Nelliott A, Dinglas VD, Needham DM. Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *Journal of critical care* 2014;29:395-400.
64. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 2013;39:1704-13.
65. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Critical care medicine* 2000;28:3626-30.
66. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Critical care medicine* 2009;37:2527-34.
67. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:2983-91.
68. González-López A, Albaiceta GM, Talbot K. Newly identified precipitating factors in mechanical ventilation-induced brain damage: implications for treating ICU delirium. *Expert review of neurotherapeutics* 2014;14:583-8.
69. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: Risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva anesthesiologica* 2013.
70. Granberg Axell AI, Malmros CW, Bergbom IL, Lundberg DB. Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002;46:726-31.
71. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British journal of anaesthesia* 2015.
72. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38.
73. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773-5.



74. Hopkins RO, Suchyta MR, Snow GL, Jephson A, Weaver LK, Orme JF. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors. *Brain injury* : [BI] 2010;24:1478-84.
75. Hopkins RO, Suchyta MR, Farrer TJ, Needham D. Improving post-intensive care unit neuropsychiatric outcomes: understanding cognitive effects of physical activity. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:1220-8.
76. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998;86:228-34.
77. Tsui SL, Irwin MG, Wong CM, et al. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 1997;52:1042-7.
78. DIVS. S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF; 2007.
79. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Critical care medicine* 2006;34:1691-9.
80. Whipple JK, Lewis KS, Quebbeman EJ, et al. Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 1995;15:592-9.
81. Kastrup M; von Dossow V SMAR, Tamarkin A; Conroy P ; Boemke W, Wernecke KD. , Spies C. **Key Performance Indicators in Intensive Care Medicine. A retrospective matched cohort study**  
JIMR 2009;in press.
82. Jakob SM, Lubszy S, Friolet R, Rothen HU, Kolarova A, Takala J. Sedation and weaning from mechanical ventilation: effects of process optimization outside a clinical trial. *Journal of critical care* 2007;22:219-28.
83. Gupta V. Development and implementation of guidelines for management of sedation and agitation in critically ill patients. *Pharm Pract Manag Q* 1999;19:19-27.
84. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care* 2007;11:R124.
85. Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive care medicine* 2006;32:1137-42.
86. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, et al. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PloS one* 2014;9:e110935.
87. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013;29:51-65.
88. Devlin JW, Brummel NE, Al-Qadheeb NS. Optimising the recognition of delirium in the intensive care unit. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2012;26:385-93.
89. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical care medicine* 2009;37:1881-5.
90. Blenkharn A, Faughnan S, Morgan A. Developing a pain assessment tool for use by nurses in an adult intensive care unit. *Intensive & critical care nursing* : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses 2002;18:332-41.
91. Brandl KM, Langley KA, Riker RR, Dork LA, Quails CR, Levy H. Confirming the reliability of the sedation-agitation scale administered by ICU nurses without experience in its use. *Pharmacotherapy* 2001;21:431-6.
92. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive care medicine* 2000;26:275-85.

93. Shelly MP. Sedation, where are we now? Intensive care medicine 1999;25:137-9.
94. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 1990;10:244-51.
95. de Lemos J, Tweeddale M, Chittock D. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients. the Vancouver Interaction and Calmness Scale. Sedation Focus Group. J Clin Epidemiol 2000;53:908-19.
96. Wittbrodt ET. The ideal sedation assessment tool: an elusive instrument. Critical care medicine 1999;27:1384-5.
97. Kong R, Payen D. Controlling sedation rather than sedation controlling you. Clinical intensive care : international journal of critical & coronary care medicine 1994;5:5-7.
98. Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. Pain 2010;151:711-21.
99. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Critical care medicine 2001;29:2258-63.
100. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. Intensive care medicine 2009;35:2060-7.
101. Rijkenberg S, Stilma W, Endeman H, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM. Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool. Journal of critical care 2015;30:167-72.
102. Lagger V, Mahrer Imhof R, Imhof L. [Pain management in patients with cognitive impairment: a research implementation project]. Pflege 2008;21:149-56.
103. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. Crit Care 2008;12:R15.
104. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. The Journal of international medical research 2010;38:1584-95.
105. van der Kooi AW, Zaal IJ, Klijn FA, et al. Delirium detection using EEG: what and how to measure. Chest 2015;147:94-101.
106. Coventry LL, Siffleet JM, Williams AM. Review of analgesia use in the intensive care unit after heart surgery. Crit Care Resusc 2006;8:135-40.
107. 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. European journal of anaesthesiology 2000;17:566-75.
108. Osterbrink J. [Pain management in nursing care--experts standard]. MMW Fortschr Med 2005;147:34, 6, 9.
109. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. Journal of pain and symptom management 1999;18:438-46.
110. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. Pain 2005;117:412-20.
111. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. The Clinical journal of pain 2004;20:207-19.
112. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995;61:277-84.

113. Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management* 1996;12:273-82.
114. Maroney CL, Litke A, Fischberg D, Moore C, Morrison RS. Acceptability of severe pain among hospitalized adults. *Journal of palliative medicine* 2004;7:443-50.
115. Aissaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesthesia and analgesia* 2005;101:1470-6.
116. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al. Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: a descriptive study. *Intensive & critical care nursing : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses* 2008;24:20-7.
117. Gelinac C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *Journal of critical care* 2009;24:628.e7-17.
118. Herr K, Coyne PJ, Key T, et al. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 2006;7:44-52.
119. Ahlers SJ, van der Veen AM, van Dijk M, Tibboel D, Knibbe CA. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesthesia and analgesia* 2010;110:127-33.
120. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009;111:1308-16.
121. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95; quiz 891-2.
122. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanyl. *British journal of anaesthesia* 2006;97:817-21.
123. Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Desmots JM. Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive care medicine* 2002;28:211-3.
124. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *British journal of anaesthesia* 2006;97:862-5.
125. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17:R161.
126. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective Assessment of the Immediate Postoperative Analgesia Using Pupillary Reflex Measurement: A Prospective and Observational Study. *Anesthesiology* 2012;116:1006-12.
127. Finocchietti S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Dynamic mechanical assessment of muscle hyperalgesia in humans: the dynamic algometer. *Pain Res Manag* 2015;20:29-34.
128. von Dincklage F, Olbrich H, Baars JH, Rehberg B. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. *J Clin Neurosci* 2013;20:848-50.
129. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 2000;342:1471-7.

130. Girard F, Moumdjian R, Boudreault D, et al. The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. *Anesthesia and analgesia* 2004;99:573-7, table of contents.
131. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, et al. S2-Leitlinien zur sedierenden und analgetischen Therapie im Rahmen der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2005;Suppl. Nr. 1:1-20.
132. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1338-44.
133. Hernandez-Gancedo C, Pestana D, Pena N, Royo C, Perez-Chrzanowska H, Criado A. Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol* 2006:1-5.
134. Arbour R. Continuous nervous system monitoring, EEG, the bispectral index, and neuromuscular transmission. *AACN Clin Issues* 2003;14:185-207.
135. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother* 2006;40:490-500.
136. Swisher CB, Shah D, Sinha SR, Husain AM. Baseline EEG Pattern on Continuous ICU EEG Monitoring and Incidence of Seizures. *J Clin Neurophysiol* 2014.
137. Girard TD, Ely EW. Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med* 2008;29:241-52, v.
138. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;308:1985-92.
139. 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7:CD009176.
140. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
141. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Critical care medicine* 1994;22:732-3.
142. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical care medicine* 2002;30:119-41.
143. Martin J, Schleppers A, Fischer K, et al. Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin. *Anasth Intensivmed* 2004.
144. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Critical care medicine* 1999;27:1325-9.
145. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Critical care medicine* 1999;27:1271-5.
146. Albrecht S, Ihmsen H, Suchodolski K, Frenkel C, Schuttler J. [Analgo-sedation in intensive care: a quantitative, EEG-based trial with propofol 1% and 2%]. *Der Anaesthesist* 1999;48:794-801.
147. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive care medicine* 1998;24:1294-8.
148. Newton DE. Electrophysiological monitoring of general intensive care patients. *Intensive care medicine* 1999;25:350-2.
149. Riker RR, Fraser GL. Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockade, and delirium in adult ICU patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:189-98.

150. Rundshagen I, Schnabel K, Pothmann W, Schleich B, Schulte am Esch J. Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study. *Intensive care medicine* 2000;26:1312-8.
151. Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive care medicine* 1999;25:377-82.
152. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Critical care medicine* 2002;30:142-56.
153. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17.
154. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743-8.
155. 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;39:147-54.
156. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006;54:479-84.
157. Lütz A HA, Radtke F, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C. Different Assessment Tools for ICU Delirium. Which Score To Use? *Critical care medicine* 2009;in press.
158. Vasilevskis EE, Morandi A, Boehm L, et al. Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011;59 Suppl 2:S249-55.
159. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:335-46.
160. Luxenberg JS. Differentiating behavioral disturbances of dementia from symptoms of delirium. *Int Psychogeriatr* 1996;8 Suppl 3:425-7; discussion 47-8.
161. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2011;146:295-300.
162. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive care medicine* 2001;27:859-64.
163. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *Journal of pain and symptom management* 2005;29:368-75.
164. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *British journal of anaesthesia* 2013;111:612-8.
165. Otter H, Martin J, Basell K, et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocritical care* 2005;2:150-8.
166. Radtke FM, Franck M, Oppermann S, et al. [The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2009;44:80-6.
167. Lutz A, Radtke FM, Franck M, et al. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2008;43:98-102.
168. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature reviews Neuroscience* 2015;16:189-200.
169. Ullman AJ, Aitken LM, Rattray J, et al. Diaries for recovery from critical illness. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;12:CD010468.

170. Kulkarni HS, Kulkarni KR, Mallampalli A, Parkar SR, Karnad DR, Guntupalli KK. Comparison of anxiety, depression, and post-traumatic stress symptoms in relatives of ICU patients in an American and an Indian public hospital. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2011;15:147-56.
171. 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;14:302-11.
172. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: a review. *Critical care medicine* 2012;40:3283-9.
173. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive care medicine* 2010;36:2081-9.
174. Nijjar PS, Puppala VK, Dickinson O, et al. Modulation of the autonomic nervous system assessed through heart rate variability by a mindfulness based stress reduction program. *International journal of cardiology* 2014.
175. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013;309:2335-44.
176. Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *The American journal of psychiatry* 2004;161:45-52.
177. Perpina-Galvan J, Richart-Martinez M. Scales for evaluating self-perceived anxiety levels in patients admitted to intensive care units: a review. *Am J Crit Care* 2009;18:571-80.
178. Chlan LL. Relationship between two anxiety instruments in patients receiving mechanical ventilatory support. *Journal of advanced nursing* 2004;48:493-9.
179. Schenck CH, Mahowald MW. Injurious sleep behavior disorders (parasomnias) affecting patients on intensive care units. *Intensive care medicine* 1991;17:219-24.
180. BaHammam A. Sleep in acute care units. *Sleep Breath* 2006;10:6-15.
181. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive care medicine* 2009;35:781-95.
182. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, et al. Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Critical care medicine* 2013;41:1958-67.
183. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive care medicine* 2012;38:1640-6.
184. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22:313-27, vii.
185. Reinke L, van der Hoeven JH, van Putten MJ, Dieperink W, Tulleken JE. Intensive care unit depth of sleep: proof of concept of a simple electroencephalography index in the non-sedated. *Crit Care* 2014;18:R66.
186. Shiihara Y, Nogami T, Chigira M, et al. Sleep-wake rhythm during stay in an intensive care unit: a week's long-term recording of skin potentials. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2001;55:279-80.

187. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive care medicine* 2008;34:2076-83.
188. van der Kooi AW, Tulen JH, van Eijk MM, et al. Sleep monitoring by actigraphy in short-stay ICU patients. *Critical care nursing quarterly* 2013;36:169-73.
189. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care* 2007;11:226.
190. 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 : the journal of critical care* 2006;35:269-76.
191. Martorella G, Boitor M, Michaud C, Gelinas C. Feasibility and acceptability of hand massage therapy for pain management of postoperative cardiac surgery patients in the intensive care unit. *Heart & lung : the journal of critical care* 2014.
192. 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. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2011;16:106-12.
193. Gelinas C, Arbour C, Michaud C, Robar L, Cote J. Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management. *Nursing in critical care* 2013;18:307-18.
194. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Critical care medicine* 2006;34:1395-401.
195. 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 anaesthesiologica Scandinavica* 2007;51:601-6.
196. Carrer S, Bocchi A, Candini M, Donega L, Tartari S. Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanil + morphine. *Minerva anesthesiologica* 2007;73:327-32.
197. Machata AM, Illievich UM, Gustorff B, Gonano C, Fassler K, Spiss CK. Remifentanil for tracheal tube tolerance: a case control study. *Anaesthesia* 2007;62:796-801.
198. 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. *Journal of critical care* 2010;25:458-62.
199. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:CD004603.
200. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:CD003348.
201. Popping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramer MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2008;143:990-9; discussion 1000.
202. Siffleet J, Young J, Nikoletti S, Shaw T. Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *Journal of clinical nursing* 2007;16:2142-8.
203. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther* 1997;19:405-19; discussion 367-8.
204. Christensen BV, Thunedborg LP. Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive care medicine* 1999;25:186-91.

205. Egerod I. Uncertain terms of sedation in ICU. How nurses and physicians manage and describe sedation for mechanically ventilated patients. *Journal of clinical nursing* 2002;11:831-40.
206. Spies C, Macguill M, Heymann A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine* 2011;37:469-76.
207. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care* 2005;9:R117-23.
208. Benthuisen JL, Foltz BD, Smith NT, Sanford TJ, Jr., Dec-Silver H, Westover CJ. Prebypass hemodynamic stability of sufentanil-O<sub>2</sub>, fentanyl-O<sub>2</sub>, and morphine-O<sub>2</sub> anesthesia during cardiac surgery: a comparison of cardiovascular profiles. *J Cardiothorac Anesth* 1988;2:749-57.
209. Kroll W, List WF. [Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient?]. *Der Anaesthetist* 1992;41:271-5.
210. Prause A, Wappler F, Scholz J, Bause H, Schulte am Esch J. Respiratory depression under long-term sedation with sufentanil, midazolam and clonidine has no clinical significance. *Intensive care medicine* 2000;26:1454-61.
211. Ethuin F, Boudaoud S, Leblanc I, et al. Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients. *Intensive care medicine* 2003;29:1916-20.
212. Bastin R, Barvais L, Melot C, Vincent JL, Berre J. Preliminary results of prolonged target controlled infusion of sufentanil adjusted to an effort pain score after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:31-6.
213. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *British journal of anaesthesia* 2001;87:186-92.
214. Frenkel C, Schuttler J, Ihmsen H, Heye H, Rommelsheim K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive care medicine* 1995;21:981-8.
215. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. 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;8:R268-80.
216. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care* 2004;8:R1-R11.
217. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005;9:R200-10.
218. Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment. *British journal of anaesthesia* 2004;92:493-503.
219. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al. Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive care medicine* 2009;35:291-8.
220. Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N, Niederprum P, Deller D. [The use of remifentanyl in critically ill patients. Clinical findings and early experience]. *Der Anaesthetist* 1999;48:625-9.
221. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. [Remifentanyl. An update]. *Der Anaesthetist* 2003;52:473-94.



222. Andel H, Felferning M, Knabl J, Andel D, Kapral S, Zimpfer M. Erste Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Remifentanyl auf der Intensivstation für Brandverletzte. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2000;9:674-8.
223. Soltesz S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *British journal of anaesthesia* 2001;86:763-8.
224. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000;46:596-601; discussion - 2.
225. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004;101:640-6.
226. 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:R91.
227. Bauer C, Kreuer S, Ketter R, Grundmann U, Wilhelm W. [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]. *Der Anaesthesist* 2007;56:128-32.
228. Gurbet A, Goren S, Sahin S, Uckunkaya N, Korfali G. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004;18:755-8.
229. Djian MC, Blanchet B, Pesce F, et al. Comparison of the time to extubation after use of remifentanyl or sufentanyl in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Ther* 2006;28:560-8.
230. Guggenberger H, Schroeder TH, Vonthein R, Dieterich HJ, Shernan SK, Eltzschig HK. Remifentanyl or sufentanyl for coronary surgery: comparison of postoperative respiratory impairment. *European journal of anaesthesiology* 2006;23:832-40.
231. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive care medicine* 2007;33:82-7.
232. Beck DH, Schenk M, Doepfmer U, Kox WJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *British journal of anaesthesia* 2000;85:658-9.
233. Cupitt JM, Kasipandian V. Pain and intramuscular injections. *Anaesthesia* 2004;59:93.
234. Muller-Vahl H. Adverse reactions after intramuscular injections. *Lancet* 1983;1:1050.
235. Tong HC, Haig A. Posterior femoral cutaneous nerve mononeuropathy: a case report. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2000;81:1117-8.
236. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD001893.
237. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;291:1333-41.
238. Bfarm SD. Elektroden als Problemquelle. *MTD* 2003;11:82-4.
239. Voirit G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011;139:387-94.

240. Barmparas G, Jain M, Mehrzadi D, et al. Aspirin increases the risk of venous thromboembolism in surgical patients. *Am Surg* 2014;80:920-5.
241. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *Journal of critical care* 2014;29:733-8.
242. Mullins ME, Empey M, Jaramillo D, Sosa S, Human T, Diringner MN. A prospective randomized study to evaluate the antipyretic effect of the combination of acetaminophen and ibuprofen in neurological ICU patients. *Neurocritical care* 2011;15:375-8.
243. Freye E, Latasch L. [Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2003;38:14-26.
244. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;298:2644-53.
245. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Critical care medicine* 2002;30:1007-14.
246. Peng K, Liu HY, Wu SR, Cheng H, Ji FH. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Clinical journal of pain* 2015.
247. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesthesia and analgesia* 2004;99:482-95, table of contents.
248. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-304.
249. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine Attenuates Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2009.
250. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1998;42:293-8.
251. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25:1123-41.
252. Cruz P, Garutti I, Diaz S, Fernandez-Quero L. [Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49:391-6.
253. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions. *Anesthesiology* 2003;99:1198-208.
254. Kroll W, List WF. Pain treatment in the ICU: intravenous, regional or both? *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997;15:49-52.
255. Arias-Rivera S, Sanchez-Sanchez Mdel M, Santos-Diaz R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Critical care medicine* 2008;36:2054-60.
256. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine* 2007;35:2031-6.

257. 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. *The Journal of trauma* 2008;65:517-26.
258. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Critical care medicine* 2008;36:1444-50.
259. DuBose JJ, Inaba K, Shiflett A, et al. Measurable outcomes of quality improvement in the trauma intensive care unit: the impact of a daily quality rounding checklist. *The Journal of trauma* 2008;64:22-7; discussion 7-9.
260. 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. *Critical care medicine* 2008;36:427-33.
261. Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive care medicine* 2008;34:1969-79.
262. Balzer F, Weiss B, Kumpf O, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015;19:197.
263. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:724-31.
264. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *Journal of intensive care medicine* 2003;18:29-41.
265. Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive care medicine* 2000;26:922-8.
266. Sydow M, Neumann P. Sedation for the critically ill. *Intensive care medicine* 1999;25:634-6.
267. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Current opinion in critical care* 2004;10:40-6.
268. Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2000;28:854-66.
269. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *The New England journal of medicine* 1996;335:1864-9.
270. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schuttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit* 2004;26:643-9.
271. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Critical care medicine* 2000;28:2122-32.
272. Merriman HM. The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. *Intensive care medicine* 1981;7:217-24.
273. Ritz R. Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intensive care medicine* 1991;17 Suppl 1:S11-4.
274. Weinert CR, Chlan L, Gross C. Sedating critically ill patients: factors affecting nurses' delivery of sedative therapy. *Am J Crit Care* 2001;10:156-65; quiz 66-7.
275. Weiss MI, T.; Leidinger, G.; Marx, N.; Sehn, D.; Vagts, D.A. . Personalbedarfsplanung in der Intensivmedizin im DRG-Zeitalter - ein neues leistungsorientiertes Kalkulationsmodell. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2008;6:41-51.

276. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care medicine* 2013;41:S30-8.
277. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995;11:887-902.
278. Millane TA BE, Grounds RM. **Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit a crossover study.** *Anaesthesia* 1992;47:768-74.
279. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive care medicine* 1992;18:415-21.
280. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Critical care medicine* 2003;31:2470-7.
281. Meiser A LH. **Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit.** *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2005;19:523-38.
282. Sackey PV MC, Granath F, Radell PJ **Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device.** *Critical care medicine* 2004;32:2241-6.
283. Hanafy. **Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting.** *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2005;21:237-42.
284. Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer 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. *Anesthesia and analgesia* 2001;92:975-83.
285. *Arzneimittelkommission.* Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101:A-3447 / B-2911 / C-759
286. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG, Chan AW, Sedation W, Analgesia T. Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU\*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014;15:e66-71.
287. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS drugs* 2003;17:235-72.
288. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Critical care medicine* 2006;34:1326-32.
289. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 2007;11:R56.
290. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001;119:1151-9.
291. Walder B, Borgeat A, Suter PM, Romand JA. Propofol and midazolam versus propofol alone for sedation following coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial. *Anaesthesia and intensive care* 2002;30:171-8.
292. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Critical care medicine* 1999;27:2454-8.
293. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, Shau-Ting L, Hsing IC. Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *Journal of clinical nursing* 2008;17:1510-7.
294. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive care medicine* 2009;35:282-90.

295. Fong JJ, Kanji S, Dasta JF, Garpestad E, Devlin JW. Propofol associated with a shorter duration of mechanical ventilation than scheduled intermittent lorazepam: a database analysis using Project IMPACT. *The Annals of pharmacotherapy* 2007;41:1986-91.
296. Jones C, Backman C, Capuzzo M, Flaatten H, Rylander C, Griffiths RD. Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive care medicine* 2007;33:978-85.
297. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17.
298. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. *Nursing in critical care* 2007;12:93-104.
299. Ungur LA, Neuner B, John S, Wernecke K, Spies C. Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2013;37:675-86.
300. Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, et al. A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) Versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesthesia and analgesia* 2015;120:771-80.
301. Luetz A, Weiss B, Spies CD. Intravenous Lormetazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman. *Case reports in critical care* 2014;2014:372740.
302. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive care medicine* 2005;31:388-92.
303. Vincclair M, Broux C, Faure P, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2008;34:714-9.
304. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, de Jong FH, Hop WC, Joosten KF. One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive care medicine* 2008;34:163-8.
305. Mirski MA, Hemstreet MK. Critical care sedation for neuroscience patients. *J Neurol Sci* 2007;261:16-34.
306. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB. Use of propofol and other nonbenzodiazepine sedatives in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:863-80.
307. Rohm KD WM, Schollhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN. **Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery.** *Intensive care medicine* 2008;34:1683-9.
308. Soro M, Gallego L, Silva V, et al. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *European journal of anaesthesiology* 2012;29:561-9.
309. Hellstrom J, Owall A, Bergstrom J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2011;55:460-7.
310. Rohm KD, Wolf MW, Schollhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN. Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive care medicine* 2008;34:1683-9.
311. Appleyard TN HA, Konieczko K, Loveland R, Stow P, Cauchi P, Roy MK, Kox W, Browne GP, Morgan C, Turner J, Bennetts FE, Lytle T. **Isflurane sedation - a multi-centre study of 55 patients** *Clinical intensive care : international journal of critical & coronary care medicine* 1994; 5:212-6.

312. Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, et al. Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. *Artif Organs* 1997;21:21-3.
313. L'Her E DL, Pili R, Prat G, Tonnelier J, Lefevre M, Renault A, Boles J. **Feasibility and potential cost benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic conserving device: a prospective observational study.** *Respiratory care* 2008;53:1295-303.
314. Bosel J, Purrucker JC, Nowak F, et al. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa((R)): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive care medicine* 2012;38:1955-64.
315. Villa F, Iacca C, Molinari AF, et al. Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. *Critical care medicine* 2012;40:2797-804.
316. Kong KL WS, Prys-Roberts C: . **Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit.** *Brit Med J* 1989;1277-80.
317. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;307:1151-60.
318. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2013;67:323-31.
319. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167:708-15.
320. Bohrer H, Bach A, Layer M, Werning P. Clonidine as a sedative adjunct in intensive care. *Intensive care medicine* 1990;16:265-6.
321. Metz G, Nebel B. [Clonidine in severe alcohol withdrawal delirium]. *Fortschr Med* 1983;101:1260-4.
322. Spies C. [Anesthesiologic aspects of chronic alcohol abuse]. *Ther Umsch* 2000;57:261-3.
323. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesthesia and analgesia* 1999;88:946-54.
324. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
325. Martin J, Heymann A, Basell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *German medical science : GMS e-journal* 2010;8:Doc02.
326. Spies CD, Otter HE, Huske B, et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive care medicine* 2003;29:2230-8.
327. Klinger RY, White WD, Hale B, Habib AS, Bennett-Guerrero E. Hemodynamic impact of dexmedetomidine administration in 15,656 noncardiac surgical cases. *J Clin Anesth. United States: Published by Elsevier Inc.;* 2012:212-20.
328. Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, Tianzhi G, Ou J, Maze M. Antisense technology reveals the alpha2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1076-80.
329. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.

330. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Critical Care* 2012;14.
331. Klinger RY, White WD, Hale B, Habib AS, Bennett-Guerrero E. Hemodynamic impact of dexmedetomidine administration in 15,656 noncardiac surgical cases. *J Clin Anesth* 2012;24:212-20.
332. Srivastava U, Sarkar ME, Kumar A, et al. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2014;18:431-6.
333. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1991;21:262-73.
334. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:843-62.
335. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Critical care medicine* 1996;24:414-22.
336. 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;138:1193-9.
337. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Critical care medicine* 2003;31:711-7.
338. Adams HA, Werner C. [From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?]. *Der Anaesthetist* 1997;46:1026-42.
339. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesthesia and analgesia* 2005;101:524-34, table of contents.
340. Schmittner MD, Vajkoczy SL, Horn P, et al. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:257-62.
341. Aaron JN, Carlisle CC, Carskadon MA, Meyer TJ, Hill NS, Millman RP. Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep* 1996;19:707-10.
342. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163:451-7.
343. Rundshagen I, Schnabel K, Wegner C, am Esch S. Incidence of recall, nightmares, and hallucinations during analgosedation in intensive care. *Intensive care medicine* 2002;28:38-43.
344. Pochard F, Lanore JJ, Bellivier F, et al. Subjective psychological status of severely ill patients discharged from mechanical ventilation. *Clinical intensive care : international journal of critical & coronary care medicine* 1995;6:57-61.
345. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive care medicine* 1996;22:1186-90.
346. Huang H, Jiang L, Shen L, et al. Impact of oral melatonin on critically ill adult patients with ICU sleep deprivation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:327.
347. de Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC, et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial.

CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2014;186:E547-56.

348. Spies CD, Neuner B, Neumann T, et al. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med* 1996;22:286-93.

349. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine* 2010;38:428-37.

350. Friedman JI, Soleimani L, McGonigle DP, Egol C, Silverstein JH. Pharmacological treatments of non-substance-withdrawal delirium: a systematic review of prospective trials. *The American journal of psychiatry* 2014;171:151-9.

351. Girard TD, Ely EW. Delirium in the critically ill patient. *Handb Clin Neurol* 2008;90:39-56.

352. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007:CD005594.

353. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009:Cd006379.

354. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Respiratory medicine* 2013;1:515-23.

355. Pisani MA, Araujo KL, Murphy TE. Association of Cumulative Dose of Haloperidol With Next-Day Delirium in Older Medical ICU Patients. *Critical care medicine* 2015.

356. Wan RY, Kasliwal M, McKenzie CA, Barrett NA. Quetiapine in refractory hyperactive and mixed intensive care delirium: a case series. *Crit Care* 2011;15:R159.

357. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, et al. Prolongiertes Weaning - S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 2014;68:19-75.

358. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;290:2455-63.

359. 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;372:562-9.

360. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesthesia and analgesia* 1998;86:598-612.

361. Gogarten W, Buerkle H, Van Aken H. The quality of epidural anesthesia is crucial in the assessment of perioperative outcome. *Anesth Analg* 2003;97:298; author reply -9.

362. DGAI. Rückenmarknahe Regionalanästhesien und tHromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anasth Intensivmed* 2007;48:109-24.

363. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 1994;79:1165-77.

364. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesthesia and analgesia* 2007;104:965-74.

365. Burns SM, Earven S, Fisher C, et al. Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Critical care medicine* 2003;31:2752-63.

366. Low JH. Survey of epidural analgesia management in general intensive care units in England. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002;46:799-805.



367. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
368. Bromage PR, Benumof JL. Paraplegia following intracord injection during attempted epidural anesthesia under general anesthesia. *Regional anesthesia and pain medicine* 1998;23:104-7.
369. Horlocker TT, Abel MD, Messick JM, Jr., Schroeder DR. Small risk of serious neurologic complications related to lumbar epidural catheter placement in anesthetized patients. *Anesthesia and analgesia* 2003;96:1547-52, table of contents.
370. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD005059.
371. Major CP, Jr., Greer MS, Russell WL, Roe SM. Postoperative pulmonary complications and morbidity after abdominal aneurysmectomy: a comparison of postoperative epidural versus parenteral opioid analgesia. *Am Surg* 1996;62:45-51.
372. Ullman DA, Fortune JB, Greenhouse BB, Wimpy RE, Kennedy TM. The treatment of patients with multiple rib fractures using continuous thoracic epidural narcotic infusion. *Reg Anesth* 1989;14:43-7.
373. Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K. [Continuous peridural analgesia vs patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy]. *Der Anaesthesist* 2000;49:9-17.
374. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, et al. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesthesia and analgesia* 2001;92:848-54.
375. Gendall KA, Kennedy RR, Watson AJ, Frizelle FA. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9:584-98; discussion 98-600.
376. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *The British journal of surgery* 2007;94:665-73.
377. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T. S1-Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation. AWMF, Ref 001/005 2014.
378. Schulz-Stubner S, Pottinger JM, Coffin SA, Herwaldt LA. Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008;52:1144-57.
379. Darchy B, Forceville X, Bavoux E, Soriot F, Domart Y. Clinical and bacteriologic survey of epidural analgesia in patients in the intensive care unit. *Anesthesiology* 1996;85:988-98.
380. Jakobsen KB, Christensen MK, Carlsson PS. Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. *British journal of anaesthesia* 1995;75:536-40.
381. Mandabach MG. Intrathecal and epidural analgesia. *Crit Care Clin* 1999;15:105-18, vii.
382. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *The British journal of surgery* 2004;91:828-41.
383. Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesthesia and analgesia* 2002;94:1598-605, table of contents.
384. Niemi G, Breivik H. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:221-32.

385. Niemi G, Breivik H. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1998;42:897-909.
386. Burton AW, Eappen S. Regional anesthesia techniques for pain control in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1999;15:77-88, vi.
387. Spackman DR, McLeod AD, Prineas SN, Leach RM, Reynolds F. Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. *Intensive care medicine* 2000;26:1638-45.
388. Piriypatsom A, Bittner EA, Hines J, Schmidt UH. Sedation and paralysis. *Respiratory care* 2013;58:1024-37.
389. Dieye E, Minville V, Asehnoune K, et al. Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study. *Annals of intensive care* 2014;4:3.
390. Murray MJ, Strickland RA, Weiler C. The use of neuromuscular blocking drugs in the intensive care unit: a US perspective. *Intensive care medicine* 1993;19 Suppl 2:S40-4.
391. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. *Paediatric anaesthesia* 2003;13:147-51.
392. Gannier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 2004;32:113-9.
393. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, Coursin DB. A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Critical care medicine* 1992;20:1341-5.
394. Lagneau F, D'Honneur G, Plaud B, et al. A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive care medicine* 2002;28:1735-41.
395. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2010;363:1107-16.
396. Putensen C, Leon MA, Putensen-Himmer G. Effect of neuromuscular blockade on the elastic properties of the lungs, thorax, and total respiratory system in anesthetized pigs. *Critical care medicine* 1994;22:1976-80.
397. Russell WC, Greer R, Harper NJ. The effect of neuromuscular blockade on oxygen supply, consumption, and total chest compliance in patients with high oxygen requirements undergoing mechanical ventilation. *Anaesthesia and intensive care* 2002;30:192-7.
398. Freebairn R. How relaxed should we be with acute respiratory distress syndrome? *Critical care medicine* 2004;32:296-8.
399. Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1987;31:684-92.
400. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier TA. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;149:1550-6.
401. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:1241-8.

402. Staudinger T, Kordova H, Roggla M, et al. Comparison of oxygen cost of breathing with pressure-support ventilation and biphasic intermittent positive airway pressure ventilation. *Critical care medicine* 1998;26:1518-22.
403. Coggeshall JW, Marini JJ, Newman JH. Improved oxygenation after muscle relaxation in adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med* 1985;145:1718-20.
404. Vernon DD, Witte MK. Effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and energy expenditure in sedated, mechanically ventilated children. *Critical care medicine* 2000;28:1569-71.
405. Hsiang JK, Chesnut RM, Crisp CB, Klauber MR, Blunt BA, Marshall LF. Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Critical care medicine* 1994;22:1471-6.
406. Davis NA, Rodgers JE, Gonzalez ER, Fowler AA, 3rd. Prolonged weakness after cisatracurium infusion: a case report. *Critical care medicine* 1998;26:1290-2.
407. Rossiter A, Souney PF, McGowan S, Carvajal P. Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Critical care medicine* 1991;19:1583-7.
408. Gooch JL. Prolonged paralysis after neuromuscular blockade. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:419-26.
409. Lumb PD. Critical care nursing: future challenges. *Heart & lung : the journal of critical care* 1989;18:6-7.
410. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991;266:2870-5.
411. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 2006;34:2749-57.
412. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle & nerve* 1998;21:610-7.
413. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesthesia and analgesia* 1994;78:772-4.
414. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al. Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Critical care medicine* 1995;23:1601-5.
415. Schneider G. [Muscle relaxants in the ICU]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2009;44:358-64; quiz 66, 79.
416. Rex C, Wagner S, Spies C, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology* 2009;111:30-5.
417. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs* 2009;69:919-42.
418. Tamion F, Hamelin K, Duflo A, Girault C, Richard JC, Bonmarchand G. Gastric emptying in mechanically ventilated critically ill patients: effect of neuromuscular blocking agent. *Intensive care medicine* 2003;29:1717-22.
419. Warren J, Fromm RE, Jr., Orr RA, Rotello LC, Horst HM. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Critical care medicine* 2004;32:256-62.
420. Dunn MJ, Gwinnutt CL, Gray AJ. Critical care in the emergency department: patient transfer. *Emergency medicine journal : EMJ* 2007;24:40-4.

421. Heegaard W, Fringer RC, Frascone RJ, Pippert G, Miner J. Bispectral index monitoring in helicopter emergency medical services patients. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors* 2009;13:193-7.
422. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clinical obstetrics and gynecology* 2010;53:147-56.
423. Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2005;101:S62-9.
424. Loftus JR, Hill H, Cohen SE. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology* 1995;83:300-8.
425. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 1992;39:231-5.
426. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L. [Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases]. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152 Suppl 7:21-7.
427. Barry WS, Meininger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984;77:35-9.
428. Nielsen GL, Sorensen 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;322:266-70.
429. Briggs GG. Medication use during the perinatal period. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998;38:717-26; quiz 26-7.
430. Niederhoff H, Zahradnik HP. Analgesics during pregnancy. *Am J Med* 1983;75:117-20.
431. Thulstrup AM, Sorensen HT, Nielsen GL, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol* 1999;16:321-6.
432. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:63-7.
433. 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;112:427-31.
434. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003;26:925-35.
435. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003;98:23-31.
436. Rizzoni G, Furlanut M. Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyron. *Hum Toxicol* 1984;3:505-7.
437. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Jr., Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-23.
438. Levy G. Clinical pharmacokinetics of aspirin. *Pediatrics* 1978;62:867-72.
439. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, Begg EJ. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:101-4.
440. Hunt RW, Tzioumi D, Collins E, Jeffery HE. Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early Hum Dev* 2008;84:29-35.

441. Naumburg EG, Meny RG. Breast milk opioids and neonatal apnea. *Am J Dis Child* 1988;142:11-2.
442. Schneider P, Reinhold P. [Anesthesia in breast feeding. Which restrictions are justified?]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : AINS 2000;35:356-74.
443. Claahsen-van der Grinten HL, Verbruggen I, van den Berg PP, Sporken JM, Kollee LA. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. *European journal of clinical pharmacology* 2005;61:523-9.
444. Cooper SP, Burau K, Sweeney A, et al. Prenatal exposure to pesticides: a feasibility study among migrant and seasonal farmworkers. *Am J Ind Med* 2001;40:578-85.
445. Fischer G, Jagsch R, Eder H, et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction* 1999;94:231-9.
446. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, Milio L. Randomized controlled study transitioning opioid-dependent pregnant women from short-acting morphine to buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:33-8.
447. Kopecky EA, Simone C, Knie B, Koren G. Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Sci* 1999;65:2359-71.
448. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Mogensen JV. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1989;33:426-8.
449. Leighton BL, Halpern SH. Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. *Semin Perinatol* 2002;26:122-35.
450. Porter J, Bonello E, Reynolds F. Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. *Anesthesiology* 1998;89:79-85.
451. Hartenstein S, Proquitté H, Bauer S, Bamberg C, Roehr CC. Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. *Journal of perinatal medicine* 2010;38:695-6.
452. Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R. Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. *European journal of clinical pharmacology* 2009;65:429-30.
453. Belfrage P, Boréus LO, Hartvig P, Irestedt L, Raabe N. Neonatal depression after obstetrical analgesia with pethidine. The role of the injection-delivery time interval and of the plasma concentrations of pethidine and norpethidine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:43-9.
454. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Philipson EH, Syracuse CD. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. II. Fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:410-5.
455. Morrison CE, Dutton D, Howie H, Gilmour H. Pethidine compared with meptazinol during labour. A prospective randomised double-blind study in 1100 patients. *Anaesthesia* 1987;42:7-14.
456. Nystedt A, Edvardsson D, Willman A. Epidural analgesia for pain relief in labour and childbirth - a review with a systematic approach. *Journal of clinical nursing* 2004;13:455-66.
457. Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD000331.
458. Chang ZM, Heaman MI. Epidural analgesia during labor and delivery: effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding. *J Hum Lact* 2005;21:305-14; quiz 15-9, 26.
459. Halpern SH, Leighton BL. Misconceptions about neuraxial analgesia. *Anesthesiol Clin North America* 2003;21:59-70.
460. Jayasinghe C, Blass NH. Pain management in the critically ill obstetric patient. *Crit Care Clin* 1999;15:201-28, viii.
461. Esmaglu A, Ulgey A, Akin A, Boyaci A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *Journal of critical care* 2009;24:551-5.

462. Toyama H, Wagatsuma T, Ejima Y, Matsubara M, Kurosawa S. Cesarean section and primary pulmonary hypertension: the role of intravenous dexmedetomidine. *International journal of obstetric anesthesia* 2009;18:262-7.
463. Halpern SH, Levine T, Wilson DB, MacDonell J, Katsiris SE, Leighton BL. Effect of labor analgesia on breastfeeding success. *Birth* 1999;26:83-8.
464. Gaiser R. Neonatal effects of labor analgesia. *Int Anesthesiol Clin* 2002;40:49-65.
465. Albani A, Addamo P, Renghi A, Voltolin G, Peano L, Ivani G. [The effect on breastfeeding rate of regional anesthesia technique for cesarean and vaginal childbirth]. *Minerva anesthesiologica* 1999;65:625-30.
466. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:31-5.
467. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, Laxenaire MC. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2002;94:184-7, table of contents.
468. Wittels B, Glosten B, Faure EA, et al. Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesthesia and analgesia* 1997;85:600-6.
469. Hirose M, Hosokawa T, Tanaka Y. Extradural buprenorphine suppresses breast feeding after caesarean section. *British journal of anaesthesia* 1997;79:120-1.
470. Radzimirski S. The effect of ultra low dose epidural analgesia on newborn breastfeeding behaviors. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003;32:322-31.
471. Henderson JJ, Dickinson JE, Evans SF, McDonald SJ, Paech MJ. Impact of intrapartum epidural analgesia on breast-feeding duration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:372-7.
472. Jordan S, Emery S, Bradshaw C, Watkins A, Friswell W. The impact of intrapartum analgesia on infant feeding. *Bjog* 2005;112:927-34.
473. Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, et al. Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology* 2005;103:1211-7.
474. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatric drugs* 2000;2:223-38.
475. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
476. Needs CJ, Brooks PM. Antirheumatic medication during lactation. *Br J Rheumatol* 1985;24:291-7.
477. Berlin CM, Jr., Yaffe SJ, Ragni M. Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1980;1:135-41.
478. Chan VS. A mechanistic perspective on the specificity and extent of COX-2 inhibition in pregnancy. *Drug Saf* 2004;27:421-6.
479. Pham TN, Otto A, Young SR, et al. Early withdrawal of life support in severe burn injury. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2012;33:130-5.
480. Moyer DD. Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life. *The American journal of hospice & palliative care* 2011;28:44-51.
481. Intensivmedizin DDGfAu, Anästhesisten BBD. Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 1999;40:92-4.

482. Bundesärztekammer. Grundsätze zur ärztlichen Sterbebegleitung. Deutsches Ärzteblatt 1998;95:A-2365.
483. Carlet J, Thijs LG, Antonelli M, et al. 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 medicine 2004;30:770-84.
484. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries 2009;35:921-36.
485. Wasiake J, Mahar P, McGuinness SK, Spinks A, Danilla S, Cleland H. Intravenous lidocaine for the treatment of background or procedural burn pain. The Cochrane database of systematic reviews 2012;6:Cd005622.
486. Cuignet O, Pirson J, Soudon O, Zizi M. Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients. Burns 2007;33:81-6.
487. Warncke T, Stubhaug A, Jorum 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;72:99-106.
488. 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;76:829-34.
489. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK, Felbinger TW. Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. Anesthesia and analgesia 2004;99:893-5, table of contents.
490. 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 : journal of the International Society for Burn Injuries 2013;39:625-31.
491. 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 : journal of the International Society for Burn Injuries 2014;40:106-12.
492. Morris LD, Louw QA, Grimmer-Somers K. The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: a systematic review. The Clinical journal of pain 2009;25:815-26.
493. Bayat A, Ramaiah R, Bhananker SM. Analgesia and sedation for children undergoing burn wound care. Expert review of neurotherapeutics 2010;10:1747-59.
494. 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;18:34-6.
495. Field T, Peck M, Krugman S, et al. Burn injuries benefit from massage therapy. J Burn Care Rehabil 1998;19:241-4.
496. Hernandez-Reif M, Field T, Lurie S, et al. Children's distress during burn treatment is reduced by massage therapy. J Burn Care Rehabil 2001;22:191-5; discussion 0.
497. 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 : journal of the International Society for Burn Injuries 2001;27:793-9.
498. Fagin A, Palmieri T, Greenhalgh D, Sen S. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury. Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association 2012;33:759-63.
499. Canpolat DG, Esmaoglu A, Tosun Z, Akin A, Boyaci A, Coruh A. Ketamine-propofol vs ketamine-dexmedetomidine combinations in pediatric patients undergoing burn dressing changes.

Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association 2012;33:718-22.

500. Rimaz S, Alavi CE, Sedighinejad A, Tolouie M, Kavooosi S, Koochakinejad L. Effect of gabapentin on morphine consumption and pain after surgical debridement of burn wounds: a double-blind randomized clinical trial study. Archives of trauma research 2012;1:38-43.

501. Gray P, Williams B, Cramond T. Successful use of gabapentin in acute pain management following burn injury: a case series. Pain medicine (Malden, Mass) 2008;9:371-6.

502. Ceber M, Salihoglu T. Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association 2006;27:760-2.

503. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive care medicine 2003;29:1417-25.

504. Jung C, Granados M, Marsol P, Murat I, Gall O. Use of sevoflurane sedation by the AnaConDa device as an adjunct to extubation in a pediatric burn patient. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries 2008;34:136-8.

505. Cotton BA, Guillaumondegui OD, Fleming SB, et al. Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 2008;143:62-7; discussion 7.

506. 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. The Journal of trauma 2008;65:573-9.

507. Warner KJ, Cuschieri J, Jurkovich GJ, Bulger EM. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury. The Journal of trauma 2009;67:45-50.

508. Matthes G, Bernhard M, Kanz KG, et al. [Emergency anesthesia, airway management and ventilation in major trauma. Background and key messages of the interdisciplinary S3 guidelines for major trauma patients]. Der Unfallchirurg 2012;115:251-64; quiz 65-6.

509. 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. The Cochrane database of systematic reviews 2015;1:Cd010225.

510. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF 2011.

511. Umunna BP, Tekwani K, Barounis D, Kettaneh N, Kulstad E. Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients. Journal of emergencies, trauma, and shock 2015;8:11-5.

512. Wappler F, Scholz J, Prause A, Mollenberg O, Bause H, Schulte am Esch J. [Level concept of analgesic dosing in intensive care medicine with sufentanil]. Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 1998;33:8-26.

513. Carrier FM, Turgeon AF, Nicole PC, et al. Effect of epidural analgesia in patients with traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie 2009;56:230-42.

514. Puntillo KA, Stannard D, Miaskowski C, Kehrlé K, Gleeson S. Use of a pain assessment and intervention notation (P.A.I.N.) tool in critical care nursing practice: nurses' evaluations. Heart & lung : the journal of critical care 2002;31:303-14.

515. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, Fontaine DK, Gift AG. Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. Am J Crit Care 2001;10:252-9.

516. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, Alted Lopez E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. Critical care medicine 2000;28:3612-9.



517. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Alted-Lopez E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesthesia and analgesia* 1998;86:1219-24.
518. Blondell RD, Powell GE, Dodds HN, Looney SW, Lukan JK. Admission characteristics of trauma patients in whom delirium develops. *American journal of surgery* 2004;187:332-7.
519. Balas MC, Happ MB, Yang W, Chelluri L, Richmond T. Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs. *Chest* 2009;135:18-25.
520. Breuer JP, Neumann T, Heinz A, Kox WJ, Spies C. [The alcoholic patient in the daily routine]. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:618-33.
521. Aboutanos SZ, Duane TM, Malhotra AK, et al. Prospective evaluation of an extubation protocol in a trauma intensive care unit population. *Am Surg* 2006;72:393-6.
522. Mahmood S, Parchani A, El-Menyar A, Zarour A, Al-Thani H, Latifi R. Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients. *Surgical neurology international* 2014;5:141.
523. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive care medicine* 2014;40:484-95.
524. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S71-6.
525. 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. *Annals of emergency medicine* 2014.
526. Wang X, Ding X, Tong Y, et al. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of anesthesia* 2014.
527. Lauer KK, Connolly LA, Schmeling WT. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 1997;44:929-33.
528. Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Current opinion in critical care* 2003;9:120-6.
529. Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:227-31.
530. 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. *Critical care medicine* 2011;39:2743-51.
531. 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;11:434-40.
532. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985;62:383-8.
533. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S91-5.
534. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD000033.
535. 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;69:15-23.

536. Perez-Barcena J, Llopart-Pou JA, Homar J, et al. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008;12:R112.
537. Gabriel EJ, Ghajar J, Jagoda A, Pons PT, Scaea T, Walters BC. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2002;19:111-74.
538. Rickels E, ed. *Schädel-Hirn-Verletzung. Epidemiologie und Versorgung. Ergebnisse einer prospektiven Studie.*: Zuckschwerdt-Verlag 2006.
539. Jennett B. Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:362-9.
540. Foundation BT, ed. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury* 2000.
541. Enblad P, Nilsson P, Chambers I, et al. R3-survey of traumatic brain injury management in European Brain IT centres year 2001. *Intensive care medicine* 2004;30:1058-65.
542. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 19. The role of anti-seizure prophylaxis following severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2003;4:S72-5.
543. Wang X, Ji J, Fen L, Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain injury : [BI]* 2013;27:1617-22.
544. Tang JF, Chen PL, Tang EJ, May TA, Stiver SI. Dexmedetomidine controls agitation and facilitates reliable, serial neurological examinations in a non-intubated patient with traumatic brain injury. *Neurocritical care* 2011;15:175-81.
545. James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesthesia and intensive care* 2012;40:949-57.
546. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, et al. Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: a multi-institutional study. *Critical care medicine* 2013;41:2002-7.
547. Chatelle C, De Val MD, Catano A, et al. Is the Nociception Coma Scale-Revised a Useful Clinical Tool for Managing Pain in Patients with Disorders of Consciousness? *The Clinical journal of pain* 2015.
548. Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J, et al. Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 2012;40:484-90.
549. Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:1-13.
550. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Critical care medicine* 1999;27:1499-504.
551. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive care medicine* 2001;27:853-8.
552. Walder B, Suter PM, Romand JA. Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive care medicine* 2001;27:107-14.
553. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000;92:1485-7.

554. Nasraway SS, Jr., Wu EC, Kelleher RM, Yasuda CM, Donnelly AM. How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Critical care medicine* 2002;30:1483-7.
555. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Critical care medicine* 2004;32:2403-6.
556. Cottenceau V, Petit L, Masson F, et al. The use of bispectral index to monitor barbiturate coma in severely brain-injured patients with refractory intracranial hypertension. *Anesthesia and analgesia* 2008;107:1676-82.
557. O'Connor M KJ, Pohlman A, Tung A, Hall J. Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the Bispectral Index. *Anesthesiology* 1998;89:A461.
558. Riker RR FG, Wilkins ML, Schlichting DE, Prato BS. Bilateral versus unilateral EEG monitoring with the bispectral index: a comparison among adult ICU patients. *Chest* 2000;118:95S.
559. Gilbert TT, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Critical care medicine* 2001;29:1996-2000.
560. Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002;96:803-16.
561. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000;4:217-25.
562. Sessler CN, Jo Grap M, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S2.
563. Albanese J, Viviani X, Potie F, Rey M, Alliez B, Martin C. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Critical care medicine* 1999;27:407-11.
564. Werner C, Kochs E, Bause H, Hoffman WE, Schulte am Esch J. Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology* 1995;83:721-6.
565. Bourgoin A, Albanese J, Leone M, Sampol-Manos E, Viviani X, Martin C. Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Critical care medicine* 2005;33:1109-13.
566. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972;36:69-75.
567. Sari A, Okuda Y, Takeshita H. The effect of ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Anesthesia and analgesia* 1972;51:560-5.
568. Belopavlovic M, Buchthal A. Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1982;26:458-62.
569. Langsjø JW, Kaisti KK, Aalto S, et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;99:614-23.
570. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639-49.
571. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999;90:1042-52.

572. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, et al. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesthesia and analgesia* 2003;97:572-6, table of contents.
573. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.
574. Gu JW, Yang T, Kuang YQ, et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. *Journal of critical care* 2014;29:287-90.
575. Forster A, Juge O, Morel D. Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:246-9.
576. Turner BK, Wakim JH, Secrest J, Zachary R. Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. *Aana J* 2005;73:297-302.
577. Appadu BL, Greiff JM, Thompson JP. Postal survey on the long-term use of neuromuscular block in the intensive care. *Intensive care medicine* 1996;22:862-6.
578. Schramm WM, Strasser K, Bartunek A, Gilly H, Spiss CK. Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *British journal of anaesthesia* 1996;77:607-11.
579. Schramm WM, Papousek A, Michalek-Sauberer A, Czech T, Illievich U. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesthesia and analgesia* 1998;86:123-7.
580. Prielipp RC, Robinson JC, Wilson JA, MacGregor DA, Scuderi PE. Dose response, recovery, and cost of doxacurium as a continuous infusion in neurosurgical intensive care unit patients. *Critical care medicine* 1997;25:1236-41.
581. Casey E, Lane A, Kuriakose D, et al. 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 medicine* 2010;36:1380-5.
582. Bainbridge D, Martin JE, Cheng DC. Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery--a meta-analysis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2006;53:492-9.
583. 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. *Critical care medicine* 2013;41:2610-7.
584. Reardon DP, Anger KE, Adams CD, Szumita PM. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2013;70:767-77.
585. Piper SN, Beschmann RB, Mengistu A, Maleck WH, Boldt J, Rohm KD. Postoperative analgosedation with S(+)-ketamine decreases the incidences of postanesthetic shivering and nausea and vomiting after cardiac surgery. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2008;14:Pi59-65.
586. Corbett SM, Rebeck JA, Greene CM, et al. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Critical care medicine* 2005;33:940-5.
587. Karaman Y, Abud B, Tekgul ZT, Cakmak M, Yildiz M, Gonullu M. Effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery in a fast-track recovery room setting. *Journal of anesthesia* 2015.
588. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Current opinion in anaesthesiology* 2014;27:117-22.

589. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011;40:200-7.
590. Sauer AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, van Eijk MM, Devlin JW, van Dijk D. Intraoperative Dexamethasone and Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia and analgesia* 2014.
591. Mu JL, Lee A, Joynt GM. Pharmacologic agents for the prevention and treatment of delirium in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis. *Critical care medicine* 2015;43:194-204.
592. Brown CHt, Morrissey C, Ono M, et al. Impaired olfaction and risk of delirium or cognitive decline after cardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015;63:16-23.
593. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012;27:481-92.
594. 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 : the journal of the American Medical Association* 2010;304:443-51.
595. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesthesia and analgesia* 2014;118:809-17.
596. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammaren E, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2011;106:873-81.
597. Tramm R, Hodgson C, Ilic D, Sheldrake J, Pellegrino V. Identification and prevalence of PTSD risk factors in ECMO patients: A single centre study. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses* 2014.
598. Rahimi RA, Skrzat J, Reddy DR, et al. Physical rehabilitation of patients in the intensive care unit requiring extracorporeal membrane oxygenation: a small case series. *Physical therapy* 2013;93:248-55.
599. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, et al. Extracorporeal Co2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Critical care medicine* 2015;43:120-7.
600. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:763-8.
601. Kluge S, Braune SA, Engel M, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive care medicine* 2012;38:1632-9.
602. Schellongowski P, Riss K, Staudinger T, et al. Extracorporeal CO2 removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia. *Transpl Int* 2015;28:297-304.
603. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, et al. Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision? *Artif Organs* 2015.
604. Hoepfer MM, Wiesner O, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 2013;39:2056-7.
605. 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;15:169-73.

606. Buscher H, Vaidyanathan S, Al-Soufi S, et al. Sedation practice in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2013;59:636-41.
607. Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, et al. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. *Crit Care* 2015;19.
608. Shekar K, Roberts JA, Mullany DV, et al. Increased sedation requirements in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiorespiratory failure. *Anaesthesia and intensive care* 2012;40:648-55.
609. (DGA) Se-LdDGfAul. Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. *Anästh Intensivmed* 2008;49:1-24.
610. Kredel M, Bischof L, Wurmb TE, Roewer N, Muellenbach RM. Combination of positioning therapy and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in ARDS patients. *Perfusion* 2014;29:171-7.
611. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:237-45.
612. 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;11:375-82.
613. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, et al. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *The Clinical journal of pain* 2003;19:353-63.
614. Buttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 1998;33:353-61.
615. 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;93:173-83.
616. 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. *Paediatric anaesthesia* 2000;10:303-18.
617. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *The Clinical journal of pain* 2009;25:607-16.
618. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain* 2002;99:349-57.
619. Hunt A, Goldman A, Seers K, et al. Clinical validation of the paediatric pain profile. *Developmental medicine and child neurology* 2004;46:9-18.
620. 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. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2014.
621. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addiction science & clinical practice* 2014;9:19.
622. 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 medicine* 2009;35:1075-81.
623. 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. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical*

Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies  
2008;9:573-80.

624. Kloos, ed. Schmerzkonzepte von Kindern und Jugendlichen. Bern: Verlag Hans Huber; 1999.
625. Craig K G-MC, Lilley C, ed. *Crying as an indicator of pain in infants*. London: MacKeith Press.
626. 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. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2008;28:55-60.
627. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* 2006;117:S9-S22.
628. Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, Bennett SM, Huntsman E. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings. *Pain* 1999;83:25-35.
629. Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, et al. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology* 2008;93:10-8.
630. Flaskerud JH, Winslow BJ. Conceptualizing vulnerable populations health-related research. *Nurs Res* 1998;47:69-78.
631. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996;98:925-30.
632. Craig DC: The facial display of pain. In: Finles GA MP, editors. *Measurements of Pain in infants and children. Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press 1998:103-22.
633. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 1993;52:287-99.
634. Grunau RV, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain* 1990;42:295-305.
635. Grunau RE, Holsti L, Whitfield MF, Ling E. Are twitches, startles, and body movements pain indicators in extremely low birth weight infants? *The Clinical journal of pain* 2000;16:37-45.
636. Massaro M, Pastore S, Ventura A, Barbi E. Pain in cognitively impaired children: a focus for general pediatricians. *European journal of pediatrics* 2013;172:9-14.
637. Breau LM, McGrath PJ, Stevens B, et al. 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. *The Clinical journal of pain. United States* 2006:122-9.
638. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, et al. Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. *Pain. Netherlands* 2003:27-35.
639. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care* 2004;4:126-40.
640. Stevens B ea. Assessment of pain in neonates and infants. In: Anand KJS SBaMP, Elsevier BV, ed. *Pain in neonates and infants*. 3 ed. Philadelphia 2007:67-90.
641. van Dijk M, Tibboel D. Update on pain assessment in sick neonates and infants. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:1167-81.
642. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2001;85:F36-41.
643. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2010;30:474-8.
644. Cignacco E, Mueller R, Hamers JP, Gessler P. Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev* 2004;78:125-31.

645. Gessler P, Cignacco E. [Measures for the assessment of pain in neonates as well as a comparison between the Bernese Pain Scale for Neonates (BPSN) with the Premature Infant Pain Profile (PIPP)]. *Klin Padiatr* 2004;216:16-20.
646. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *The Clinical journal of pain* 1996;12:13-22.
647. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal network : NN* 1993;12:59-66.
648. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992;17:95-109.
649. 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. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2005;6:58-63.
650. 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;84:367-77.
651. Kleinknecht M. [Reliability and validity of the german language version of the "NCCPC-R"]. *Pflege* 2007;20:93-102.
652. Breau LM, Finley GA, McGrath PJ, Camfield CS. Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version. *Anesthesiology* 2002;96:528-35.
653. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatric anaesthesia* 2006;16:258-65.
654. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9-17.
655. von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity: what we know, where we are headed. *Pain Res Manag* 2009;14:39-45.
656. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, et al. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics* 2013;132:e211-8.
657. Giordano V, Deindl P, Kuttner S, Waldhor T, Berger A, Olischar M. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale reliably detected over-sedation but failed to differentiate between other sedation levels. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2014.
658. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nursing in critical care* 2009;14:122-30.
659. 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 network : NN* 2004;23:39-44.
660. Curley MAQ, Harris, S. K., Fraser, K., Johnson, R., & Arnold, J. H. *State behavioral State Behavioral Scale (SBS): A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. . Pediatric Critical Care Medicine* 2006:107-14.
661. SCHNECK H. Narcotic withdrawal symptoms in the newborn infant resulting from maternal addiction. *J Pediatr* 1958;52:584-7.
662. Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141-58.
663. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, van Dijk M. Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatric critical care*



medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2013;14:761-9.

664. Janssen NJ, Tan EY, Staal M, et al. 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 medicine* 2011;37:1331-7.

665. Silver G, Traube C, Kearney J, et al. Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. *Intensive care medicine* 2012;38:1025-31.

666. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Critical care medicine* 2011;39:150-7.

667. Grover S, Malhotra S, Bharadwaj R, Bn S, Kumar S. Delirium in children and adolescents. *Int J Psychiatry Med* 2009;39:179-87.

668. Schievelde 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 medicine* 2007;33:1033-40.

669. Traube C, Silver G, Kearney J, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU\*. *Critical care medicine* 2014;42:656-63.

670. 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;60:741-60.

671. de Grahl C, Luetz A, Gratopp A, et al. The paediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU): translation and cognitive debriefing for the German-speaking area. *German medical science : GMS e-journal* 2012;10:Doc07.

672. Playfor SD. Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:87-92.

673. 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;86:958-63.

674. Farrington EA, McGuinness GA, Johnson GF, Erenberg A, Leff RD. Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol* 1993;10:84-7.

675. Tarkkila P, Saarnivaara L. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth* 1999;82:56-60.

676. Oztekin S, Hepaguslar H, Kar AA, Ozzeybek D, Artikaslan O, Elar Z. Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2002;12:694-9.

677. 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;88:72-7.

678. Viitanen H, Tuominen N, Vaaraniemi 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;91:363-7.

679. 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. *Paediatric anaesthesia* 2013;23:720-5.

680. Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, et al. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* 2000;91:573-9.

681. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001069.
682. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, et al. 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;11:139-52.
683. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-103.
684. Schmidt B, Adelman C, Stutzer H, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr* 2010;222:62-6.
685. Muller C, Kremer W, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units. *Eur J Pediatr* 2006;165:229-39.
686. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2012;116:372-84.
687. Slikker W, Jr., Zou X, Hotchkiss CE, et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2007;98:145-58.
688. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 2009;27:727-31.
689. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013;309:149-54.
690. Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:128-36.
691. Bouwmeester NJ, van den Anker JN, Hop WC, Anand KJ, Tibboel D. Age- and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. *Br J Anaesth* 2003;90:642-52.
692. Hertzka RE, Gauntlett IS, Fisher DM, Spellman MJ. Fentanyl-induced ventilatory depression: effects of age. *Anesthesiology* 1989;70:213-8.
693. *Sittl R GN, Geiss C, Märkert D, ed. Postoperative Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen: Springer Verlag.*
694. Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, et al. Patient-controlled epidural analgesia in children: can they do it? *Anesth Analg* 2003;96:686-91, table of contents.
695. Tobias JD. Continuous femoral nerve block to provide analgesia following femur fracture in a paediatric ICU population. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:616-8.
696. Taylor A, Walker C, Butt W. Can children recall their experiences of admission to an intensive care unit? *Crit Care Resusc* 2000;2:253-9.
697. Preoperative Anxiety in Children may predict more painful postoperative Recovery *Pediatrics* 2006.
698. He HG, Vehviläinen-Julkunen K, Pölkki T, Pietilä AM. Children's perceptions on the implementation of methods for their postoperative pain alleviation: an interview study. *Int J Nurs Pract* 2007;13:89-99.
699. Ross DM, Ross SA. Stress reduction procedures for the school-age hospitalized leukemic child. *Pediatr Nurs* 1984;10:393-5.

700. Macintyre PE SS, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. *Acute Pain Management: Scientific Evidence Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne ed2010.*
701. Chen E, Joseph MH, Zeltzer LK. Behavioral and cognitive interventions in the treatment of pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:513-25.
702. Kleiber C, Harper DC. Effects of distraction on children's pain and distress during medical procedures: a meta-analysis. *Nurs Res* 1999;48:44-9.
703. Uman LS, Birnie KA, Noel M, et al. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;10:CD005179.
704. Suls J, Wan CK. Effects of sensory and procedural information on coping with stressful medical procedures and pain: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:372-9.
705. Pillai Riddell R, Racine N, Turcotte K, et al. Nonpharmacological management of procedural pain in infants and young children: an abridged Cochrane review. *Pain Res Manag* 2011;16:321-30.
706. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2002;51:460-3.
707. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *The Clinical journal of pain* 2007;23:219-21.
708. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD001069.
709. Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L, et al. Oral sucrose and "facilitated tucking" for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;129:299-308.
710. Curtis SJ, Jou H, Ali S, Vandermeer B, Klassen T. A randomized controlled trial of sucrose and/or pacifier as analgesia for infants receiving venipuncture in a pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2007;7:27.
711. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2009;10:246-55.
712. Lamas A, Lopez-Herce J. Monitoring sedation in the critically ill child. *Anaesthesia* 2010;65:516-24.
713. 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;27:98-102.
714. Gupta P, Whiteside W, Sabati A, et al. Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease\*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2012;13:660-6.
715. Hunseler C, Balling G, Rohlig C, et al. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014;15:511-22.
716. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *Southern medical journal* 2004;97:451-5.

717. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014;15:706-14.
718. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2012;13:131-5.
719. Verlaat CW, Heesen GP, Vet NJ, et al. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. *Paediatric anaesthesia* 2014;24:151-6.
720. 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;7:405-10.
721. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002052.
722. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004212.
723. Brusseau R, McCann ME. Anaesthesia for urgent and emergency surgery. *Early Hum Dev* 2010;86:703-14.
724. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Paediatric anaesthesia* 2011;21:716-21.
725. Istaphanous GK, Ward CG, Loepke AW. The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2010;24:433-49.
726. Loepke AW. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2010;11:217-26.
727. Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology* 2009;110:703-8.
728. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *British journal of anaesthesia* 2010;105 Suppl 1:i61-8.
729. Ward CG, Loepke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2012;65:271-4.
730. Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatr Dent* 2008-2009;30:143-59.
731. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:639-41.
732. Martinbiancho JK, Carvalho PR, Trotta EeA, Schweiger AP, Rau R, Moreira LB. Evidence of safety of chloral hydrate for prolonged sedation in PICU in a tertiary teaching hospital in southern Brazil. *European journal of clinical pharmacology* 2009;65:1253-8.
733. Ambrose C, Sale S, Howells R, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 2000;84:794-6.
734. Duffett M, Choong K, Foster J, et al. Clonidine in the sedation of mechanically ventilated children: a pilot randomized trial. *Journal of critical care* 2014;29:758-63.

735. Su F, Nicolson SC, Zuppa AF. A dose-response study of dexmedetomidine administered as the primary sedative in infants following open heart surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;14:499-507.
736. Fodale V LME. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008;31:293-303.
737. Bray. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? . *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:339-42.
738. Parke TJ SJ, Rice AS, Greenway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese c. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613-6.
739. Hughes J GA, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, Thornigton R, Choonara I. A prospective study of the adverse effects of midazolam withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994;83:1194-9.
740. Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *Journal of intensive care medicine* 2011;26:59-72.
741. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McNulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994;272:853-8.
742. Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster G. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs Res* 1999;48:35-43.
743. Kallio M, Peltoniemi O, Anttila E, Pokka T, Kontiokari T. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in pediatric intensive care--a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:55-62.
744. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17:252-62.
745. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr* 2014;164:276-82.e1-3.
746. 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;17:34-8.
747. Harrison AM, Lugo RA, Lee WE, et al. The use of haloperidol in agitated critically ill children. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41:51-4.
748. Martini. Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:395-8.
749. Wise MG HD, Cerda GM, Trzepacz PT ed. *Delirium (confusional states)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2002.
750. Harrison AM LR, 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;41:51-4.
751. Posey DJ WK, Wilson GA, McDougle CJ. Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:273-6.
752. Schievelde JN LA. Delirium in severely ill young children in the pediatric intensive care unit. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:392-4.
753. Ratcliff SL, Meyer WJ, 3rd, Cuervo LJ, Villarreal C, Thomas CR, Herndon DN. The use of haloperidol and associated complications in the agitated, acutely ill pediatric burn patient. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:472-8.

754. 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;4:9-15.
755. Basler HD, Huger D, Kunz R, et al. [Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]. *Schmerz* 2006;20:519-26.
756. Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly. *Clin J Pain* 1998;14:29-38.
757. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Critical care medicine* 2009;37:1762-8.
758. 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;95:286-98.
759. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2005;13:535-8.
760. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *Journal of clinical pharmacology* 2006;46:1481-6.
761. Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, Vellas B, Nourhashémi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:850.e11-5.
762. Cole MG, Primeau F, McCusker J. Effectiveness of interventions to prevent delirium in hospitalized patients: a systematic review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 1996;155:1263-8.
763. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992;40:601-6.
764. Panitchote A, Tangvoraphonkchai K, Suebsoh N, et al. Under-recognition of delirium in older adults by nurses in the intensive care unit setting. *Aging clinical and experimental research* 2015.
765. Morandi A, McCurley J, Vasilevskis EE, et al. Tools to detect delirium superimposed on dementia: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60:2005-13.
766. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:1658-66.
767. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Critical care medicine* 1999;27:2609-15.
768. 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;324:1386-9.
769. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Critical care medicine* 2005;33:1199-205.
770. Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive care medicine* 2012;38:1974-81.
771. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, et al. 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.

772. Barckow D. [Economic limits in intensive care. Can we still afford intensive care in the year 2000?]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2000;94:828-33; discussion 45.
773. Pietz B, Lambrecht H, Prien T, Van Aken H. The strict separation of clinical and academic budgets: an analysis at a German medical university department of anaesthesia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2002;16:371-4.
774. Jacobs P, Rapoport J, Edbrooke D. Economies of scale in British intensive care units and combined intensive care/high dependency units. *Intensive care medicine* 2004;30:660-4.
775. Iapichino G, Radrizzani D, Bertolini G, et al. Daily classification of the level of care. A method to describe clinical course of illness, use of resources and quality of intensive care assistance. *Intensive care medicine* 2001;27:131-6.
776. Cheng EY. The cost of sedating and paralyzing the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1995;11:1005-19.
777. Schleppers A. ["Diagnosis related groups" efficiency-oriented reimbursement system?]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2000;35:351-3.
778. Metnitz PG, Valentin A, Vesely H, et al. Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. *Simplified Acute Physiology Score*. *Intensive care medicine* 1999;25:192-7.
779. Heyland DK, Gafni A, Kernerman P, Keenan S, Chalfin D. How to use the results of an economic evaluation. *Critical care medicine* 1999;27:1195-202.
780. Meissner W, Ullrich K, Zwacka S, Schreiber T, Reinhart K. [Quality management in postoperative pain therapy]. *Der Anaesthetist* 2001;50:661-70.
781. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Ngo K, et al. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *Journal of critical care* 2003;18:145-55.
782. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Goeschel CA. Improving the quality of measurement and evaluation in quality improvement efforts. *Am J Med Qual* 2008;23:143-6.
783. Costa J, Cabre L, Molina R, Carrasco G. Cost of ICU sedation: comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clinical intensive care : international journal of critical & coronary care medicine* 1994;5:17-21.
784. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, Rocker GM, Patrick WD, Hall RI. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000;20:662-72.
785. Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD. The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *The Annals of pharmacotherapy* 1997;31:689-95.
786. Marx WH, DeMaintenon NL, Mooney KF, et al. Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *The Journal of trauma* 1999;46:625-9; discussion 9-30.
787. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Critical care medicine* 2000;28:2300-6.
788. Searle NR, Cote S, Taillefer J, et al. Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 1997;44:629-35.
789. Anis AH, Wang XH, Leon H, Hall R. Economic evaluation of propofol for sedation of patients admitted to intensive care units. *Anesthesiology* 2002;96:196-201.
790. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993;103:557-64.

791. Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Critical care medicine* 1997;25:33-40.
792. De Bellis P, Gerbi G, Bacigalupo P, et al. [Experience with remifentanyl in the ICU]. *Minerva anesthesiologica* 2002;68:765-73.
793. Weinrebe W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. What does delirium cost? : An economic evaluation of hyperactive delirium. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie* 2015.
794. Lee E, Kim J. Cost-benefit analysis of a delirium prevention strategy in the intensive care unit. *Nursing in critical care* 2014.
795. Wittbrodt ET. Analysis of pharmacoeconomics of sedation and analgesia. *Crit Care Clin* 2001;17:1003-13, x.
796. Kumpf O, Bloos F, Bause H, et al. Voluntary peer review as innovative tool for quality improvement in the intensive care unit--a retrospective descriptive cohort study in German intensive care units. *German medical science : GMS e-journal* 2014;12:Doc17.
797. Armstrong DK, Crisp CB. Pharmacoeconomic issues of sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in critical care. *New Horiz* 1994;2:85-93.
798. Roeder N, Hensen P, Hindle D, Loskamp N, Lakomek HJ. [Clinical pathways: effective and efficient inpatient treatment]. *Chirurg* 2003;74:1149-55.
799. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Goeschel C, et al. Improving patient safety in intensive care units in Michigan. *Journal of critical care* 2008;23:207-21.
800. Grol R, Grimshaw J. Evidence-based implementation of evidence-based medicine. *Jt Comm J Qual Improv* 1999;25:503-13.
801. Berenholtz S, Pronovost PJ. Barriers to translating evidence into practice. *Current opinion in critical care* 2003;9:321-5.
802. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, McMullin JP. Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention. *Critical care medicine* 2002;30:1472-7.
803. Dale CR, Kannas DA, Fan VS, et al. Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:367-74.
804. Collinsworth AW, Priest EL, Campbell CR, Vasilevskis EE, Masica AL. A Review of Multifaceted Care Approaches for the Prevention and Mitigation of Delirium in Intensive Care Units. *Journal of intensive care medicine* 2014.



**Erstellungsdatum:** 11/2004

**Überarbeitung von:** 08/2015

**Nächste Überprüfung geplant:** 08/2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**