

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin S3-Leitlinie: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 001/012

- Methodik -

Leitlinienkoordination

Dr. Anika Müller, Univ.-Prof. Dr. Andreas Markewitz, Univ.-Prof. Christian Waydhas, Dr. Björn Weiß, Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies

Leitliniensekretariat

Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Frau Christiane Krüger
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450 53 10 12; Fax: 030/450 55 19 11
E-Mail: christiane.krueger@charite.de

Leitliniengruppe

federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Dr. Martin Bellgardt, Prof. Dr. Hartmut Bürkle, Dr. Anja Heymann, Johannes Horter, Prof. Dr. Stefan Kleinschmidt, Dr. Anika Müller, Dr. Christine Müller-Brandes, Prof. Dr. Christian Putensen, Prof. Dr. Claudia Spies, Dr. Nils Schallner, Prof. Dr. Sascha Treskatsch, Prof. Dr. Peter Tonner, Dr. Uwe Trieschmann, Prof. Dr. Frank Wappler, Dr. Björn Weiß

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Dr. Teresa Deffner, Prof. Dr. Hans-Christian Hansen, Herr Carsten Hermes, Dr. Anke Hierundar, Prof. Dr. Andreas Markewitz, Frau Sabrina Sayk, Prof. Dr. Christian Waydhas

beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

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

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF)

Herr Gerhard Schwarzmann, Herr Enrico Bock

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

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

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Dr. Thomas Fink, PD Dr. Christian Göpel

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Dr. Matthias Kochanek, Prof. Dr. Peter Schellongowski

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Frau Kerstin Böhm

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Dr. Stephan Braune, Prof. Dr. Uwe Janssens

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Herr Martin Grutza, Dr. Christine Jungk

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dr. Andreas Binder, PD Dr. Bernd Kallmünzer, Prof. Dr. Wolfgang Müllges

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

PD Dr. Stefan Schröder

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

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

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

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. Matthias Kumpf, Dr. Bernd Mitzlaff, Frau Monika Schindler

Patientenvertretung: Karin Stötzner

Patientenbeauftragte für das Land Berlin und

stellvertretende Sprecherin der maßgeblichen Patientenverbände im gemeinsamen Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

- Methodik -	1
1 Verantwortlichkeiten	3
1.1 Expertenauswahl	3
1.1.1 Projektkoordination	4
1.1.2 Ansprechpartner (Leitliniensekretariat).....	4
1.1.3 Allgemeine und spezielle Themenverantwortlichkeiten.....	5
2 Zeitplan	7
3 Methodik der Leitlinienerstellung	8
3.1 Zielorientierung der Leitlinie	8
3.2 Begründung für die Aktualisierung der Leitlinie	9
3.3 Digitalisierung	9
3.4 Qualitätsanalyse	11
3.5 Leitlinien-Themen / Priorisierung	12
3.6 Systematische Literaturrecherche.....	12
3.6.1 Auswahl der Literatur	12
3.6.2 Literaturrecherche Medline & Cochrane	15
3.7 Bewertung der Literatur	24
3.7.1 Evidenzkriterien des "Oxford Centre for Evidence-based Medicine".....	24
3.8 Empfehlungsgrade / Strukturierte Konsensfundung	25
3.9 Kommentierungsphase.....	27
3.10 Gültigkeit und Aktualisierung der Leitlinien.....	27
4 Implementierung der LL	28
4.1 Schriftliche Publikation der LL.....	28
4.2 Vorträge.....	28
5 Evaluation der LL	29
6 Finanzierung	29
6.1 Umgang mit Interessenkonflikten.....	30
7 Anlagen.....	32
7.1 MAGICapp-Export	32
Anhang zum Methodenreport	33
7.2 Priorisierung der Themen	38
7.3 PICO-Fragen	41
7.4 Übersicht Empfehlungen 2020 – Änderungen zu 2015	59
8 Literaturverzeichnis	81

1 Verantwortlichkeiten

Federführende Fachgesellschaften:

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

Weitere beteiligte Fachgesellschaften:

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

Alle oben genannten Fachgesellschaften bzw. deren Vorstände haben der finalen Version der Leitlinie vor Publikation zugestimmt.

1.1 Expertenauswahl

Das Präsidium der Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) beruft in Rücksprache mit den oben genannten partizipierenden

Fachgesellschaften zur Entwicklung der vorliegenden Leitlinie, die auf diesen Gebieten anerkannten Autoritäten zu einem Expertengremium.

1.1.1 Projektkoordination

Die Projektkoordination umfasst Koordination der Projektgruppe, methodische Betreuung, systematische Literaturrecherche, Literaturbeschaffung, Verwaltung der Daten, strukturelle und redaktionelle Vereinheitlichung der Leitlinien-Texte, Organisation der Leitlinien-Treffen, Prüfen der Möglichkeiten zur Digitalisierung.

Die Zusammensetzung der Leitungsgruppe wurde innerhalb der Leitliniengruppe ausführlich diskutiert. Um sowohl einerseits hinsichtlich des Bestehens möglicher Interessenkonflikte eine unabhängige Leitung zu haben und andererseits inhaltlich die bestmöglich wissenschaftliche Expertise einzubringen, entschied sich die Leitliniengruppe einstimmig die Leitungsgruppe, um die genannten Koordinatoren zu vergrößern. Dies erfolgte in Abstimmung mit den federführenden Fachgesellschaften.

Konsentierter Leitungsgruppe:

Dr. Anika Müller (anika.mueller@charite.de)

Univ.-Prof. Dr. Andreas Markewitz (andreas.markewitz@divi.de)

Univ.-Prof. Christian Waydhas (christian.waydhas@uni-due.de)

Dr. Björn Weiß (bjoern.weiss@charite.de)

Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies (claudia.spies@charite.de)

1.1.2 Ansprechpartner (Leitliniensekretariat)

Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin

Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Frau Christiane Krüger

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: 030/450 53 10 12; Fax: 030/450 55 19 11

1.1.3 Allgemeine und spezielle Themenverantwortlichkeiten

Die Aufgaben umfassen Festlegung und Priorisierung der Inhalte der Leitlinie, Sichtung und Beurteilung der Literatur zu den verschiedenen Konzepten der Delir, Analgesie und Sedierung, Erarbeitung der Leitlinientexte. Die Leitlinienerstellung wird durch Frau Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker von der AWMF methodisch begleitet.

Themen	Zuständigkeiten
Methodische Beratung und Moderation der Konsensuskonferenzen	Dr. Monika Nothacker Prof. Ina Kopp
A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen	
1) Risikofaktoren, Prävention und Spätfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung	Sayk, Weiß, Müller
2) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf	Hermes, Bellgardt
3) Therapeutische Konzepte	
a) Nicht-pharmakologisch	Fründ Schallner (symptomorientierte Therapien) Waydhas (+Dr. Jansen: (non-verbale) Kommunikation) Hermes, Schwarzmann
b) Pharmakologisch	Hermes, Bellgardt (inhalative Sedierung), Tonner, Delir: Putensen, Müller, Weiß
c) Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin	Schallner
B. Spezielle Patientengruppen	
1) Schwangerschaft und Stillzeit	Fink, Göpel, Schäfers und Böhm: gegenzulesen aus Hebammensicht, (Garten: wie bereits bei der letzten Überarbeitung biete ich mich sehr gern an, diesen Abschnitt aus neonatologischer Sicht gegenzulesen)

2) Moribunde und sterbende Patienten	Sayk
3) Onkologische Patienten	Kochanek, Schellongowski
4) Brandverletzte Patienten	Horter, Kleinschmidt
a) das brandverletzte Kind	Horter, Kleinschmidt, Müller-Brandes
5) Polytraumatisierte Patienten	Waydhas (+Dr. Hamsen), Schwarzmann
6) Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck	Jungk, Grutza
7) Kardiochirurgische Patienten	Fründ, Putensen
8) Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren	Fründ, Waydhas (+Dr. Hamsen), Putensen
9) Patienten mit spezieller Lagerungstherapie	Hermes, Schwarzmann, Putensen
10) Patientenversorgung während Intra- und Interhospitaltransporten	Hermes
C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern	
1) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf bei Kindern	Harth, Kumpf, Trieschmann, Garten
2) Therapeutische Konzepte bei Kindern	Kumpf, Müller-Brandes, Trieschmann, Garten
D. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patienten	
1) Monitoring und Comprehensive Geriatric Assessment bei älteren Patienten	Müller; Eckardt-Felmborg
2) Therapeutische Konzepte bei älteren Patienten	Fründ; Eckardt-Felmborg, Schwarzmann, Schröder, Tonner
E. Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie	
1) Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie	Hermes

2 Zeitplan

Organisatorischer und methodischer Zeitplan zur Aktualisierung der S3 Leitlinie
Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin:

Aufgabe/Meilenstein	Zeitfenster
Vorbereitungen zur S3-LL Aktualisierung und Fortschreibung	10/2018 - 12/2018
1. Treffen der S3-LL Gruppe: Wiederaufnahme der LL-Arbeit, Bestandsaufnahme, Arbeitsplan, Definition der Arbeitsgruppen und des Bedarfs	DIVI 2018 MEILENSTEIN 1
Beteiligung der Fachgesellschaften; Festlegung des exakten Überarbeitungsbedarfs der Schlüsselempfehlungen, Festlegung der Methodik zur Überarbeitung einzelner Empfehlungen	12/2018 - 05/2019
2. Treffen der S3-LL Gruppe Konsentierung des methodischen Procederes Festlegung des Überarbeitungsbedarfs anhand der einzelnen Empfehlungen, Themenpriorisierung	DAC 2019 MEILENSTEIN 2
Aufarbeitung der Evidenz	05/2019 - 08/2019
Konsensuskonferenzen zur Abstimmung der Empfehlungen: Treffen auf dem DIVI 1. Online-Treffen 2. Online-Treffen 3. Online-Treffen	DIVI 2019 Mai 2020 Juli 2020 September 2020
Erstellung LL-Entwurf zur Publikation	10/2020 - 12/2019
3. Treffen der S3-LL Gruppe Finale Konsensuskonferenz und Verabschiedung der Aktualisierung	DIVI 2020 MEILENSTEIN 3
Finalisierung der LL; Vorlage bei den Präsidien und externe Begutachtung	01/2021 - 03/2021
Einreichung bei der AWMF von Langversion, Kurzversion, Patientenversion und LL-Report zur Publikation	03/2021 MEILENSTEIN 4

3 Methodik der Leitlinienerstellung

3.1 Zielorientierung der Leitlinie

Das Management von Schmerz, Delir, Stress und Angst sind integrale Bestandteile einer intensivmedizinischen Therapie und beeinflussen das Behandlungsergebnis maßgeblich. Die Weiterentwicklung von Konzepten und die neu verfügbare Evidenz macht eine Überarbeitung der bestehenden S3-Leitlinie in vielen Bereichen notwendig. So stehen zum Beispiel neue Medikamente in der klinischen Routine zur Verfügung. Generell haben sich das Monitoring von Delir, Schmerz- und Sedierungsniveau mit validen Messinstrumenten und ein protokollbasiertes Vorgehen als entscheidende Maßnahmen herausgestellt, um die Behandlungsqualität und letztendlich das Behandlungsergebnis zu verbessern. Mit der Notwendigkeit der gezielten Behandlung von Schmerzen und Delir erfüllt die vorliegende Fortschreibung der Leitlinie die Relevanzkriterien einer S3-Leitlinie (Handbuch zur Entwicklung regionaler LL <https://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe26.pdf>).

Die Ziele der Leitlinie sind, eine möglichst hohe Qualität und Sicherheit in der Behandlung intensivmedizinisch-behandelter Patienten zu gewährleisten in Bezug auf:

- Monitoring von Schmerzen und adäquate analgetische Behandlung der durch das Grundleiden und damit verbundener diagnostischer, therapeutischer und pflegerischer Maßnahmen hervorgerufene Schmerzen
- Monitoring von Sedierung, Festlegen des Sedierungsziels und kontrollierter Einsatz von Sedativa, sowie Anxiolyse und vegetative Abschirmung bei notwendigen Maßnahmen
- Tagsüber stimulierende Maßnahmen und nachts schlaffördernde Umgebungsbedingungen
- Monitoring und Behandlung von Delir
- Wache kooperative Patienten, die die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen tolerieren und im Rahmen ihrer Möglichkeit aktiv unterstützen
- Berücksichtigung der Qualitätssicherung und organisatorischer und juristischer Aspekte
- Berücksichtigung spezieller Patientengruppen

3.2 Begründung für die Aktualisierung der Leitlinie

Das letzte Update der DAS-Leitlinie von 2015 beinhaltete einen besonderen Paradigmenwechsel in der Intensivmedizin, der als Ziel hat, dass die Patienten wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sind, um an der Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können. Die Erweiterung um die Domänen Angst, Stress und Schlaf spielen dabei eine besondere Rolle. Dieser erhebliche Umbruch führt nicht nur zur Veränderung des klinischen Alltags sondern auch zu einer besonderen Veränderung der Studienlage. Andere Endpunkte spielen neuerdings eine Rolle, der Fokus verlagert sich zur Lebensqualität, dem Verhindern eines möglichen Postintensive Care Syndromes (PICS), dem Erhalt der Funktionalität auch über die intensivmedizinische Behandlung hinweg. Daher macht die Weiterentwicklung von Konzepten und die neu verfügbare Evidenz eine Überarbeitung der bestehenden S3-Leitlinie in vielen Bereichen notwendig.

Erstmalig soll die DAS-Leitlinie auch den Prozess der Digitalisierung unterlaufen und medial verschieden verfügbar sein. Die Überführung in ein xml-Format stellt dazu die Grundlage dar und wird der erste Schritt des Digitalisierungsprozesses sein.

3.3 Digitalisierung

Im Rahmen des Aktualisierungsprozesses soll die DAS-Leitlinie schrittweise den Prozess der Digitalisierung durchlaufen, um auch medial verschieden verfügbar zu sein und langfristig eine automatisierte digitale Unterstützung der LL-Adhärenz zu ermöglichen.

Der Prozess der Digitalisierung entspricht dem in der IT Task Force AWMF „Digitalisierung“ abgebildeten Methodik. Dazu existieren zur Zeit unterschiedliche Systeme, wobei mehrheitlich in der AWMF Delegierten Konferenz entschieden wurde den Fachgesellschaften bis 2022 einen kostenfreien Zugang zur MAGICapp (app.magicapp.org) zu ermöglichen. Interessierte Fachgesellschaften können über die AWMF oder die Leitliniengruppe einen Zugang beantragen. Die MAGICapp ist eine Software, die von der Non-profit Organisation MAGIC (Making GRADE the Irresistable Choice) explizit entwickelt wurde, um diese Schritte des LL-Prozesses zu digitalisieren.

Für die einzelnen Schritte der LL-Entwicklung bestehen für die Digitalisierung einer LL unterschiedliche Anforderungen, die in der MAGICapp bisher nur teilweise abgebildet sind:

- 1) Priorisierung der Fragestellungen (PICO): bisher noch nicht möglich
- 2) Identifikation und Klassifizierung von Studien: bisher noch nicht möglich
- 3) Evidenzsynthese: aus bestehenden SR und MA
- 4) Ableitung einer Handlungsempfehlung (*Evidence-to-decision*, EtD): in Anlehnung an die GRADE Kriterien in Kurzform (7 statt 14 Kriterien)
- 5) Dissemination der LL: Publikation auf der MAGICapp Plattform, Dokumentenexport, API Architektur mit strukturiertem Datenmodell mit entsprechender Terminologie mit Möglichkeit der Anwendungsintegration
- 6) Implementierung der LL: noch nicht möglich

Für die Umsetzung der DAS-Leitlinie wurde daher exemplarisch in Schritt 3 eine bereits priorisierte und analysierte PICO-Frage ausgewählt, für die ein aktuelles systematisches Review zur Verfügung steht, und deren summary of findings sowie die Certainty of Evidence in die MAGICapp übertragen. Hierfür steht in der MAGICapp der Abschnitt Evidence zur Verfügung. In diesem Abschnitt können zu den einzelnen Outcomes (dichotom, kontinuierlich und narrativ) einer Intervention jeweils die relativen und absoluten Effektschätzer strukturiert dargestellt werden. Hier findet sich der Ansatzpunkt um mittelfristig „lebende“ Leitlinienstrukturen zu schaffen, wenn diese Effektschätzer innerhalb der MAGICapp direkt aus verschiedenen Studienergebnissen errechnet werden und somit sobald eine neue Studie integriert wird sich automatisch der Gesamteffektschätzer aktualisiert.

Die Übersetzung dieser Effektschätzer in eine LL-Empfehlung im Sinne des Schrittes 4 erfolgt in der MAGICapp im Abschnitt Recommendations. Hier können die einzelnen Komponenten eines GRADE Evidence to Decision Framework beschrieben werden, die berücksichtigt werden müssen, wenn aus Evidenz eine Empfehlung entsteht. Dazu stehen beispielsweise die 4 GRADE summary factors: Benefits and harms, Certainty of Evidence, Preference and values, Resources and other considerations zur Verfügung.

Um in Schritt 5 die letztendlich konsentierete LL-Empfehlung digital zu veröffentlichen bietet die MAGICapp sowohl die Publikation über das eigene MAGICapp Webinterface, als auch einen Export aller Leitlinienschritte in eine standardisierte

digitale Dokumentstruktur im xml-Format. Des Weiteren besteht die Möglichkeit eines Zugriffs über die offene MAGICapp API, über die ebenfalls alle Daten zu den LL-Schritten maschinenlesbar abgerufen werden können (Beschreibung der MAGICapp API: <http://help.magicapp.org/knowledgebase/articles/1161940-examples-of-how-to-fetch-a-guideline-with-our-api>). Mittelfristig könnte bei maschinenlesbarer Codierung der Inhalte einer LL-Empfehlung somit auch eine automatisierte Kontrolle der Leitlinienadhärenz erfolgen, in dem die Empfehlung mit digital vorliegenden Patientendaten abgeglichen wird. Ein Pilot hierfür wird aktuell im Rahmen des NFN geförderten CEO-sys-Projekts entwickelt (www.covid-evidenz.de).

Im Anhang findet sich ein Word-Export der gemachten Beispieleingaben sowie die Decision Aids für die Patientenversion (siehe Anlage 7.1).

3.4 Qualitätsanalyse

Gemäß dem AWMF Regelwerk für die Erstellung von Leitlinien ist die Qualität einer Leitlinie auch dadurch bestimmt, dass die Empfehlungen in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden. Ein konkretes Datum und Aussagen zur weiteren periodischen Aktualisierung mit entsprechenden Zuständigkeiten ist im Leitliniendokument vermerkt, eine Aktualisierung im 5 Jahres Zyklus ist vorgesehen.

Im Wesentlichen werden bei der Fortschreibung/Aktualisierung zwei Faktoren berücksichtigt: zum einen die Erkenntnisse aus der bisherigen LL-Anwendung bezüglich Inhalt und Aufbereitung und zum anderen neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die eine Veränderung der Empfehlungen ergeben können.

Ausgangspunkt für die Fortschreibung ist die Bestands- und Bedarfsanalyse zur Identifizierung überarbeitungsbedürftiger Themenbereiche. Im konkreten Fall der S3-Leitlinien wird eine zentral von den federführenden Fachgesellschaften gesteuerte Umfrage zur Utilisation und Implementierung der Leitlinie zur Bestandsanalyse herangezogen (in Arbeit). Eine Qualitätsanalyse nach DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI), Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008), © AWMF und ÄZQ 2008) ist bereits durchgeführt worden.

Das methodische Vorgehen der Entwicklung dieser LL versuchte die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu erfüllen, wie sie von der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) als Standard definiert wurden.

Im internationalen Vergleich mit anderen Leitlinien zum Management von Analgesie, Sedierung und Delirmanagement wurde die DAS-Leitlinie in ihrer Version von 2015 nach den AGREE II Kriterien mit einer sehr hohen Qualität bewertet und erzielt vergleichbar gute Ergebnisse wie die amerikanische PADIS-Leitlinie von 2018. Dieser methodische Leitlinienvergleich konnte erfolgreich publiziert werden. [1]

Referenz

1. Rosenthal, M., et al., *Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II*. J Crit Care, 2020. **59**: p. 124-129.

3.5 Leitlinien-Themen / Priorisierung

Zu Beginn der Wiederaufnahme der LL-Arbeit wurden die Themen der LL neu priorisiert. Dies geschah insbesondere unter der Berücksichtigung der bestehenden Empfehlungen und auch der sich stetig veränderten Evidenz.

Der Fokus der Intensivbehandlung verschiebt sich weg von dem Endpunkt Überleben überhaupt als Kriterium hin dazu wie dieses Überleben nach der Intensivbehandlung aussehen wird. Andere Endpunkte werden wichtig wie Lebensqualität, das Verhindern eines Postintensive Care Syndromes (PICS), dem Erhalt der Funktionalität auch über die intensivmedizinische Behandlung hinweg.

Die priorisierten Themen sind in Anlage 7.2 gelistet. Um eine Überführung in die GRADE-Methodik zu ermöglichen wurden erstmals die Themen als Endpunkt-fokussierte PICO-Fragestellungen formuliert (Anlage 7.3).

3.6 Systematische Literaturrecherche

Ausgangssituation: S3-Leitlinie von 2015 vorliegend

3.6.1 Auswahl der Literatur

Elektronische Datenbanken:

- 1) MEDLINE:

Bibliografische Datenbank der *U.S. National Library of Medicine (NLM)*, die über 18 Millionen Referenzen zu Journalartikeln der Naturwissenschaften

seit 1947 und Zitate und Abstracts von annähernd 5.400 weltweiten Journals in 39 Sprachen enthält. Der Zugang erfolgt über PubMed, unterstützt vom *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* der NLM

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

2) The Cochrane Library

Die Cochrane Library umfasst 6 Datenbanken:

- I. Cochrane Database of systematic reviews (CDSR)
- II. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- III. Cochrane Methodology Register (CMR)
- IV. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- V. Health Technology Assessment Database (HTA)
- VI. NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED)

(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)

Auswahl der Studien

- 1) Zwei Reviewer haben unabhängig voneinander Titel und Abstracts der elektronischen Suche gescreent.
- 2) Die Vollversion der Studien wurde auf das Vorliegen von Ein-/Ausschlusskriterien untersucht.

Einschlusskriterien

(unter Berücksichtigung der Evidenzkriterien / Cochranekriterien für Studien)

- Aus allen Ländern, unter besonderer Berücksichtigung von Arbeiten aus Europa und Deutschland (Sprachen: Englisch und Deutsch)
- Vorrangig klinisch orientierte Arbeiten
 1. Systematische Reviews und Metaanalysen
 2. Kontrollierte Studien
 3. Klassische Übersichtsarbeiten, Fallserien, Fallberichte, Kongressberichte

Ausschlusskriterien

(Außer bei spezieller Relevanz)

- Tierexperimentelle Arbeiten
- Geplante Studien
- Literatur entspricht nicht der gesuchten Thematik
- Existenz zahlreicher neuerer Arbeiten zur gleichen Schwerpunktproblematik

- Neuere z. T. Cochrane-gelistete Arbeiten zur gleichen Thematik existent
- nicht relevante Publikationstypen wie Abstracts ohne Volltext, Kommentare, Editorials

Zeitraum

Die Recherche bis 05/2019 ist in der letzten Version der S3-Leitlinie vorhanden.

Für die Aktualisierung wurde die Recherche von 05/2014 bis 05/2019 durchgeführt.

Sind nach 05/2019 neue wegweisende Publikationen erschienen, wurden diese noch nachträglich eingeschlossen.

Kontrolle der Literatur

- AG S3 Leitlinie Analgosedierung DGAI/DIVI (Nachbenennung relevanter Arbeiten durch die Experten)
- Übersendung der Literatur entsprechend der Themenzuteilung an die jeweilige Arbeitsgruppe
- Beurteilung der Relevanz der Artikel für die Leitlinie durch zwei Experten mit notwendigem Konsens
- Beschaffung der ausgewählten Volltexte und Bewertung der Volltexte mittels der entsprechenden SIGN-50 Checkliste

Nutzung und Adaptation von Empfehlungen der PADIS-Guideline

Nach dem Regelwerk der AWMF beinhaltet die Klassifikation S3, dass eine systematische Suche nach Leitlinien zum gleichen Thema und Prüfung, ob einzelne Empfehlungen daraus übernommen bzw. adaptiert werden können, durchgeführt wird (DELBI-Domäne 8, Kriterien 30-34).

Zur systematischen Leitliniensuche wurden das Register der AWMF sowie das Guidelines International Network (GIN) herangezogen. Im Konsensusverfahren wurde entsprechend dem Regelwerk der AWMF bei einzelnen Empfehlungen überprüft ob diese daraus übernommen bzw. adaptiert werden können. Kulturelle Adaptation wurde nach ADAPT (Referenz) vorgenommen.

In einer durch Mitglieder der LL-Gruppe begleiteten Publikation wurde systematisch nach Analgesie, Sedierungs- und Delir-Leitlinien gesucht und diese mittels AGREE-II bewertet (Rosenthal M et al, J Crit Care 2020 Oct;59:124-129). Diese Arbeit wurde als Grundlage genommen, die nach hoher Qualität bewerteter Leitlinien für eine Adaptation in Betracht zu ziehen.

Im konkreten Fall wurden Empfehlungen, aus der US-amerikanischen PADIS-Leitlinie („Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU“, Devlin J et al., Crit Care Med. 2018; 46: e825-e873 (PAIDS-Guideline, Update der PAD-Guideline von 2015)) berücksichtigt und nach Konsensus und kultureller Adaptation übernommen. Die LoE-Bewertung der PADIS-Guideline wurde nach GRADE durchgeführt. LoE nach Oxford (Deutsche S3-LL) und GRADE sind nicht ineinander übersetzbar, so dass im Falle einer übernommenen Schlüsselempfehlung in dem Fall der LoE nach GRADE angegeben werden muss. Die Statements unterliegen dem Konsensusprozess der S3-Leitlinie. Zur Übernahme einer wörtlichen Empfehlung ist es im konkreten Fall wegen neuerer verfügbarer Literatur und der Anpassung auf nationale Regularien und Gegebenheiten nicht gekommen. Auf eine Adaptation der NICE-Guideline wurde verzichtet, da sie zu stark auf das britische Gesundheitssystem ausgerichtet ist.

Systematische Reviews zu ausgesuchten Themen

Im Rahmen der Evidenzaufarbeitung wurden zu ausgesuchten Themen neue Meta-Analysen generiert, die in die Entscheidungsfindung einbezogen wurden. Die jeweiligen Autoren werden versuchen diese gesondert zu veröffentlichen.

3.6.2 Literaturrecherche Medline & Cochrane

Folgende Suchstrategien werden verwendet. Neben den einzelnen Begriffen werden auch die MeSH-Begriffe der jeweiligen Themen zur Literaturrecherche verwendet.

Der Suchzeitraum wurde eingegrenzt auf den Zeitraum von 05/2014 bis 05/2019.

Bereich	Schlüsselworte	Anzahl	Ein-schluss
Risikofaktoren, Prävention und Spätfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung	<pre> (((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND sedation) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND prevention) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR ((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND prevention) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR ((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND prevention) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) </pre>	158	52

	ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND analgesia) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND prevention) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))		
PTSD	((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND sedation) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND PTSD) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR (((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND PTSD) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR (((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND analgesia) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND PTSD) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))	13	11
PICS	((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND sedation) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND PICS) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR (((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND PICS) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR (((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND analgesia) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND PICS) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))	5	5
Depression	((((((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND sedation) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND depression) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR (((((((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms]) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND depression) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))	46	27

	OR ((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND analgesia) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND depression) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))		
Angst	(((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND sedation) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND anxiety) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR ((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND anxiety) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR ((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND analgesia) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND anxiety) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))	47	30
Kommunikation	(((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND sedation) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND communication) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR ((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND delirium) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND communication) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH])) OR ((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND analgesia) AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND communication) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang] AND adult[MeSH]))	62	29
Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf	(((((((((((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) OR ((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) AND sedation) AND monitoring) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))) OR (((critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms]) OR (icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) AND analgesia[All Fields]) AND monitoring[All Fields] AND ("2014/05/05"[PDat] : "2019/05/03"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))) OR (((critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms]) OR (icu[Title/Abstract]	268	24

	<p>OR "intensive care units"[MeSH Terms] AND delirium[All Fields] AND monitoring[All Fields] AND ("2014/05/05"[Pdat] : "2019/05/03"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))) OR (((critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms] OR (icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] AND stress[All Fields] AND monitoring[All Fields] AND ("2014/05/05"[Pdat] : "2019/05/03"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))) OR (((critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms] OR (icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] AND anxiety[All Fields] AND monitoring[All Fields] AND ("2014/05/05"[Pdat] : "2019/05/03"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))) OR (((critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms] OR (icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] AND sleep[All Fields] AND monitoring[All Fields] AND ("2014/05/05"[Pdat] : "2019/05/03"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))) AND ("last 5 years"[Pdat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))</p> <p>critically ill[MeSH Terms] "critical illness"[MeSH Terms] icu[MeSH Terms] "intensive care units"[MeSH Terms] Humans[Mesh]"humans"[MeSH Terms] analgesia[All Fields] "analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields] delirium[All Fields] "delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields] sedation[All Fields] "sedation"[MeSH Terms] OR "sedation"[All Fields] sleep[All Fields] "sleep"[MeSH Terms] OR "sleep"[All Fields] anxiety[All Fields] "anxiety"[MeSH Terms] OR "anxiety"[All Fields]</p>		<p>Davon: 2 4 4 11 3</p>
<p>Therapeutische Konzepte – nicht-pharmakologisch</p>	<p>(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND non-pharmacologic[All Fields]</p>	<p>8</p>	<p>4</p>

	<p>(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND communication[All Fields]</p> <p>(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND bundle[All Fields]</p>	74	12
	<p>(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND bundle[All Fields]</p>	46	15
Therapeutische Konzepte – pharmakologisch	<p>(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND treatment[All Fields] AND ("2014/03/05"[PDat] : "2019/03/03"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])) Plus Filter "Clinical Trial" und "Meta-Analysis"</p>	254	21
Regionalverfahren	<p>(((((((((icu[Title/Abstract]) OR icu[MeSH Terms])) OR (critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) AND regional analgesia)) OR (((((((icu[Title/Abstract]) OR icu[MeSH Terms])) OR (critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) AND epidural anesthesia)) OR (((((((icu[Title/Abstract]) OR icu[MeSH Terms])) OR (critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms]))) AND epidural analgesia))</p>	68	15
Weaning	<p>(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND bundle[All Fields]))</p>	24	4

	Terms]) OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND weaning[All Fields]		
Neuromuskuläre Blockade	(((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) OR "intensive care units"[MeSH Terms])) AND neuromuscular blockade	54	11
Schwangerschaft und Stillzeit	(((((((((((((((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) AND analgesia)) OR ((((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) AND sedation)) OR ((((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) AND delirium)))) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND breast feeding) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) OR ((((((((((((((((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) AND analgesia)) OR ((((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) AND sedation)) OR ((((((icu[Title/Abstract] OR icu[MeSH Terms])) OR ((critically ill[Title/Abstract] OR critically ill[MeSH Terms])) AND delirium)))) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND pregnancy) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh]))	20	2
Moribunde und Sterbende	(((((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND end-of-life[All Fields] (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND sedation[All Fields])) OR (((icu[Title/Abstract] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR (critically ill[Title/Abstract] OR "critical illness"[MeSH Terms])) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields])) AND palliative care[All Fields]	46	3

Schädel Hirn Trauma und erhöhter intrakranieller Druck	ICU OR Intensive Care OR critically ill AND analgesia OR sedation OR delirium AND "last 5 years"[Pdat] AND Humans[Mesh] AND		77	13
	intracranial pressure	"intracranial pressure"[MeSH Terms] OR ("intracranial"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "intracranial pressure"[All Fields]		
	Humans[Mesh]	"humans"[MeSH Terms]		
	brain injury	"brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields]		
cerebral edema	"cerebral oedema"[All Fields] OR "brain edema"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "edema"[All Fields]) OR "brain edema"[All Fields] OR ("cerebral"[All Fields] AND "edema"[All Fields]) OR "cerebral edema"[All Fields]			
Kinder, Säuglinge und Neugeborene	critically ill[MeSH Terms]	"critical illness"[MeSH Terms]	318	77
	icu[MeSH Terms]	"intensive care units"[MeSH Terms]		
	Humans[Mesh]	"humans"[MeSH Terms]		
	analgesia[All Fields]	"analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields]		
	delirium[All Fields]	"delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields]		
	anxiety[All Fields]	"anxiety"[MeSH Terms] OR "anxiety"[All Fields]		
	sleep[All Fields]	"sleep"[MeSH Terms] OR "sleep"[All Fields]		
	newborn	"infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR		

	<p>"newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields]</p> <p>infant "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]</p> <p>child "child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]</p> <p>pediatric "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]</p>		
Trauma und Verbrennung	<p>Analgesia and burn injury analgesia and burns, sedation and burns, sedation and burn injury, analgesia and sedation and burns, analgesia, and sedation and burn injury analgesia and sedation and burn injury and outcome analgesia and sedation and burns and outcome analgesia and sedation and burns and sleep analgesia and sedation and burn injury and sleep deep sedation and burns deep sedation and burn injury conscious sedation and burns conscious sedation and burn injury</p>	53	33
Familie	<p>(((((("intensive care units"[MeSH Terms] OR (("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) AND "units"[All Fields])) OR "intensive care units"[All Fields]) OR "icu"[All Fields]) OR "intensive care Unit"[All Fields]) OR "critical care"[All Fields]) OR (("critical"[All Fields] OR "critically"[All Fields]) AND "care"[All Fields])) OR "critical illness"[All Fields]) AND (((("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields]) OR "deliriums"[All Fields]) OR "delir"[All Fields])) AND ((((((((((((("familialities"[All Fields] OR "familiality"[All Fields]) OR "familially"[All Fields]) OR "familials"[All Fields]) OR "familie"[All Fields]) OR "family"[MeSH Terms]) OR "family"[All Fields]) OR "familial"[All Fields]) OR "families"[All Fields]) OR "family s"[All Fields]) OR "familys"[All Fields]) OR (((("family"[MeSH Terms] OR "family"[All Fields]) OR "relative"[All Fields]) OR "relatives"[All Fields]) OR "relative s"[All Fields]) OR "relatively"[All Fields])) OR (((("family"[MeSH Terms] OR "family"[All Fields]) OR "relative"[All Fields]) OR "relatives"[All Fields]) OR "relative s"[All Fields]) OR "relatively"[All Fields])) OR "kin"[All Fields]) OR "family member"[All Fields])</p>	15	10

Auswahl der Literatur zu den einzelnen Kapiteln

Unterschiedliche Ausgangssituation (Deutsche LL / in Deutschland gängige klinische Praxis) führte zur Sichtung der Literatur unter unterschiedlichen Zielstellungen

Analgesie

- Umfangreiche amerikanische Leitlinien
- Europäische / deutsche Praxis mit erheblichen Unterschieden

Sedierung

- Gängige Praxis in Deutschland und anderen Ländern ist unterschiedlich
- Suche nach Arbeiten, die in Deutschland und in Europa gängige Praxis hinterfragen

Delir

- Praxis weltweit mit erheblichen Unterschieden

Anxiolyse, Stressreduktion, Erhalt Tag-/Nachtrhythmus

- Bisher wenig Beachtung dieser Themen in Leitlinien
- Bestandteil vieler Arbeiten, jedoch nicht immer primäres Endziel

Monitoring

- Umfangreicher Bestandteil der amerikanischen Leitlinien
- Keine wesentlichen Unterschiede zur Situation in Deutschland
- Problematik Monitoring Nebenbestandteil vieler Arbeiten zur Analgesie und Sedierung

Regionalverfahren

- Keine Aussagen dazu in den amerikanischen Leitlinien oder Lehrbüchern
- Hohe klinische Relevanz wegen zahlreicher Unsicherheitsfaktoren insbesondere bei analgosedierten, beatmeten Patienten, die während des ITS-Aufenthaltes einen PDK benötigen
- Kein wesentliches Problem, bei Patienten, die nur kurzfristig perioperativ intensivstationär behandelt werden, und bei denen die Katheteranlage bereits präoperativ erfolgte
- Einbeziehung des Arbeitskreises Regionalanästhesie

Neuromuskuläre Blockade

- Umfangreiche amerikanische Leitlinien

- Kein wesentlicher Unterschied zur in Deutschland gängigen Praxis

Ökonomie und Qualitätssicherung

- Bestandteil vieler Arbeiten, jedoch nicht immer in der Thematik erkennbar
- Problem der Vergleichbarkeit der Arbeiten

Details zu Suchbegriffen und Auswahl der Literatur können für die speziellen Fragestellungen auf Anfrage beim Leitliniensekretariat eingesehen werden.

3.7 Bewertung der Literatur

Nachdem die die Literatur auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurde, erfolgte die Bewertung der Literatur durch mindestens zwei Experten des Gebiets. Die Literaturbewertung erforderte eine methodisch exakte Vorgehensweise nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin (EbM) und benötigt Experten mit entsprechender methodischer Kompetenz.

Im Rahmen der Digitalisierung der laufenden Leitlinie muss schrittweise eine Umstellung auf die GRADE-Methodik erfolgen, da die gängigen Digitalisierungstools für Leitlinien auf GRADE beruhen. Im allgemeinen Teil der Leitlinie wurde daher die Qualität der Evidenz in Orientierung an die GRADE-Systematik wie folgt zusammengefasst. Dabei handelt es sich um die Überführung des LoE aus CEBM in das GRADE-System.

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

3.7.1 Evidenzkriterien des "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"

Die Evaluation der Publikationen zur Vergabe von Evidenzregeln erfolgte nach den Evidenzkriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Klinische Studien werden entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität und Wertigkeit in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt, zusätzlich erfolgt eine Beurteilung

der klinischen Relevanz. Dabei nehmen Metaanalysen bzw. systematische Reviews aus randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien den höchsten Stellenwert ein. Zur Definition des Evidenzniveaus wird die Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) zu Grunde gelegt:

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

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

3.8 Empfehlungsgrade / Strukturierte Konsensfindung

Gemäß dem Leitlinienregelwerk der AWMF basiert der Empfehlungsgrad, bzw. die Graduierung der Empfehlung auf der Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen. Das Vorgehen bei S3-Leitlinien wird im Rahmen der formalen Konsensfindungen festgelegt.

Bei S3-Leitlinien werden im Rahmen der formalen Konsensfindung zur Verabschiedung der Empfehlungen die methodisch aufbereitete Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und die Empfehlungen auf dieser Grundlage diskutiert. Abschließend wird die Stärke der Empfehlungen festgestellt und ein Empfehlungsgrad angegeben. Auch wenn noch kein strukturiertes *Evidence to Decision* stattgefunden hat, wurden bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade neben der zugrundeliegenden Evidenz konkret die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im Alltag / in verschiedenen Versorgungsbereichen

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der Studienergebnisse und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen. Somit können Evidenz- und Empfehlungsstärken in begründeten Fällen voneinander abweichen. Eine Begründung (*upgrading oder downgrading*) anhand der genannten Kriterien der Wertung wird in einem Kommentar bzw. Hintergrundtext zur Empfehlung dokumentiert.

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

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

Die Abstimmung erfolgt im formalen Konsensus. Es wurden vier strukturierte Konsensuskonferenzen unter unabhängiger neutraler Moderation durch die AWMF durchgeführt. Bei diesen wurden die erarbeiteten Übersichten über die Evidenz und dazu Empfehlungsvorschläge präsentiert, inhaltliche Nachfragen beantwortet und ggf. diskutiert. Anschließend wurden die Empfehlungen und eingebrachte

Änderungsvorschläge zur Abstimmung gebracht. Dabei enthielten sich die Mandatsträger bei den Empfehlungen, bei denen ein Interessenkonflikt mit Themenbezug zur Empfehlung bestand.

Die Zustimmung zu den Hintergrundtexten bzw. das Einarbeiten von vorwiegend redaktionellen Änderungen erfolgte im Online-Umlaufverfahren.

Die Feststellung der Konsensusstärke erfolgt nach der Klassifikation der AWMF:

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

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

Nur bei Vorliegen eines starken Konsenses oder Konsens wurden Empfehlungen verabschiedet.

Welche Empfehlungen in der 2020-Version auf Aktualität überprüft wurden, welche geändert wurden und welche neu hinzugekommen sind, ist in Anlage gekennzeichnet (Anlage 7.4).

3.9 Kommentierungsphase

Um einen weiteren Schutzfaktor zur Unabhängigkeit der Leitlinie einzuführen, entschied sich die Leitliniengruppe gemeinsam mit der AWMF dazu die Leitlinie nach Freigabe durch die Präsidien aller beteiligter Fachgesellschaften für 4 Wochen zur Kommentierung öffentlich auf der AWMF-Seite freizugeben. Im Anschluss daran werden alle Kommentare einzeln diskutiert und beantwortet. Eventuelle Änderungen, die einer Abstimmung bedürfen, werden im Online-Delphi-Verfahren durchgeführt.

3.10 Gültigkeit und Aktualisierung der Leitlinien

Die vorliegende Leitlinie wird die wissenschaftlichen Empfehlungen zu den genannten Themenschwerpunkten darstellen. Die Gültigkeit ist bis März 2026 begrenzt. Die anmeldenden Fachgesellschaften DGAI und die DIVI werden gemeinsam mit den

beteiligten Fachgesellschaften für die Weiterentwicklung und Aktualisierung der Leitlinien in spätestens 3 Jahren eine Projektleitung und eine Projektgruppe benennen, um eine erneute Aktualisierung in 5 Jahren zu gewährleisten.

Im Falle neuer relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Aktualisierung der Empfehlungen vorher erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung durch die Fachgesellschaften. Die vorliegende Version enthält schematisch dargestellte Handlungsanweisungen und Handlungsschemata. Die für die praktische Umsetzung wichtige Darstellung wird in einer Kurzversion publiziert. Systematische Reviews werden gesondert von der Leitlinie veröffentlicht.

4 Implementierung der LL

Der Erfolg einer Leitlinie zeichnet sich durch die Anwendung der Evidenz in der klinischen Praxis aus. Daher sind suffiziente Implementierungsstrategien notwendig. Erster Schritt der Implementierung besteht aus einer Barriereanalyse. Die traditionelle Implementierung allein durch schriftliche Veröffentlichung der LL ist in der Regel nicht ausreichend, um eine hohe der Anwendung der Evidenz in der klinischen Praxis zu erzielen.

4.1 Schriftliche Publikation der LL

Nach Verabschiedung der Leitlinie durch das engere Präsidium der DGAI und DIVI gemeinsam mit den partizipierenden Fachgesellschaften ist diese im Internet auf der Homepage der AWMF als elektronische Version publiziert, ebenso erfolgt eine Publikation als elektronische Version auf den Homepages der DGAI und DIVI sowie - wenn erwünscht auf den Homepages der partizipierenden Fachgesellschaften. Ferner wird eine Print-Version in einer Fachzeitschrift erscheinen.

Darüber hinaus werden unterschiedliche Publikationstypen für verschiedene Adressaten vorbereitet (Ärzte, Patienten, Angehörige). Es wird eine Version für Patienten und Angehörige erstellt.

Es ist geplant, eine Kitteltaschenversion der LL (Kurzversion) zu erstellen, welche in übersichtlicher Form die Kernaussagen der LL mit entsprechenden Hinweisen zur Volltext-LL widerspiegelt. Alle Publikationsformate werden auch als elektronische Versionen bereitgestellt.

4.2 Vorträge

Die DGAI, die DIVI sowie die partizipierenden Fachgesellschaften werden bei der Gestaltung der Kongressprogramme darauf achten, dass begleitend zu den

schriftlichen Publikationen entsprechende Vortragsreihen auf Kongressen zu dem Thema S3- Leitlinien zur analgetischen, sedierenden und delirpräventiven Behandlung durchgeführt werden. Essentiell ist es ebenfalls, vor Ort in den Krankenhäusern Fortbildungsveranstaltungen abzuhalten, die mit den Routine-Fortbildungen zusammenfallen. Es ist ferner wichtig, dass das Pflegepersonal der Intensivstationen in den neuen S3-LL ausgebildet wird. Am sinnvollsten sind kurze Unterrichtseinheiten, die täglich wochentags während der Übergaben abgehalten werden. Es empfiehlt sich, die Bildung eines Implementierungs-Teams, bestehend aus einem Arzt der Klinik/Abteilung und einem Pflegedienst-Mitarbeiter der Intensivstation, die das Projekt überwachen und das intensivmedizinische Team darin unterstützen können, die empfohlenen LL anzuwenden und einzuhalten. Das Verfahren des freiwilligen peer-reviews in der Intensivmedizin (entwickelt 2007 von der DGAI und DIVI) stellt dabei eine geeignete Methode dar und wird in Zusammenarbeit mit den Landesärztekammern durchgeführt (Kumpf et al.: Freiwilliges Peer Review als innovatives Instrument. *GMS German Medical Science* 2014, Vol. 12, ISSN 1612-3174.)

5 Evaluation der LL

Der Erfolg einer Leitlinie wird bestimmt durch die Anwendung der Evidenz in der klinischen Praxis. Nicht immer lässt sich diese Anwendung unmittelbar einer Leitlinie zuordnen. Daher ist die Evaluation der Leitlinie mitunter nur eingeschränkt aussagekräftig. Dennoch sind Umfragen zur Anwendung der Evidenz aus deutschen Intensivstationen geplant. Dabei soll neben der Implementierungsrate die Qualität der klinischen Routine beurteilbar sein.

6 Finanzierung

Diese Fortschreibung der S3-Leitlinie wird durch die DGAI und DIVI unabhängig von Interessensgruppen finanziert. Die DGAI und DIVI erhalten dazu die Mittel von Mitgliedsbeiträgen, sowie den fördernden Mitgliedern der DGAI/DIVI aus der pharmazeutischen Industrie. Eingeworbene Mittel wurden ausschließlich von der DGAI/DIVI verwaltet. Die DGAI/DIVI lässt die Sponsoren eine "Nichteinmischungserklärung" bestätigen. Die Sponsoren erklären sich damit einverstanden, nicht darüber in Kenntnis gesetzt zu werden, für welche konkrete LL die zur Verfügung gestellten Mittel verwendet werden. Soweit gewünscht, werden die

Sponsoren auf den Homepages der DGAI/DIVI als LL-Förderer ausgewiesen, wobei die DGAI/DIVI ausdrücklich darauf hinweisen wird, dass es sich bei diesem Sponsoring um eine themenungebundene Förderung handelt.

Sämtliche finanzielle Transaktionen seitens der Industriepartner im Zusammenhang mit dem LL-Projekt wurden über ein Unterkonto der DGAI/DIVI abgewickelt, um eine unabhängige Finanzierung sicherzustellen. Finanzierungsfähig sind nur direkte Kosten, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der LL-Fortschreibung stehen.

Alle Experten arbeiten ehrenamtlich und beziehen keine Honorare.

6.1 Umgang mit Interessenkonflikten

Der Umgang mit möglichen Interessenkonflikten der Leitliniengruppe erfolgt gemäß AWMF Regelwerk. Vor der ersten Konsensuskonferenz geben die Mitglieder der Leitliniengruppe ihre möglichen Interessenkonflikte online im Portal „Interessenerklärung“ in das Interessenerklärungsformular der AWMF (2018) ein. Betrachtet wird der Zeitraum der letzten 3 Kalenderjahre.

Die Bewertung der eingereichten Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie erfolgt durch die Leitungsgruppe gemeinsam mit dem Moderator der AWMF. Die Interessenerklärungen der Leitungsgruppe werden durch die AWMF bewertet. Die Bewertung erfolgt entsprechend AWMF-Regelwerk dreistufig mit den Ausprägungen gering, moderat und hoch. Zunächst erfolgte die Sichtung nach inhaltlicher Relevanz und es wurden die Schutzfaktoren vor Verzerrung festgestellt.

Es gelten als Schutzfaktoren die repräsentative Gruppe mit Einbindung aller relevanten Stakeholder, die systematische Evidenzrecherche und -bewertung und die durch die AWMF moderierte strukturierte Konsensfindung. Außerdem wurde insbesondere die AWMF als unabhängige Institution in alle methodischen Bereiche der Leitlinienaktualisierung eng eingebunden. Aufgrund dieser Tatsache wurde es als vertretbar eingeschätzt, dass sich die Koordinatorengruppe bezüglich der Interessenkonflikte heterogen zusammensetzt. Als Bewertungskriterien vor dem Hintergrund der Schutzfaktoren wurde dann festgelegt, dass hohe Interessenkonflikte bestehen, sofern das persönliche Gehalt maßgeblich durch die Industrie finanziert wird. Moderate Interessenkonflikte beinhalten Berater- und Gutachtertätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten (Advisory Boards der Industrie), bezahlte Vorträge/bezahlte Autorenschaften/ Forschungsvorhaben jeweils mit Einnahmen >

5000€/Jahr. Indirekte Interessen-konflikte (Zugehörigkeit zu einer Fachgruppe, klinischer und/oder wissenschaftlicher Schwerpunkt) werden als gering bewertet. Mitwirkende mit moderaten Interessenkonflikte enthalten sich zu den Empfehlungen mit thematischen Bezug. Der Umgang mit den Interessenkonflikten in Bezug auf die Zusammensetzung der Leitungsebene und in Bezug auf die Enthaltungen wurde vor Beginn der Abstimmungen einstimmig konsentiert.

7 Anlagen

7.1 MAGICapp-Export

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin

Haupteditor
AWMF

DGAI - Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Das letzte Update der DAS-Leitlinie von 2015 beinhaltet einen besonderen Paradigmenwechsel in der Intensivmedizin, der als Ziel hat, dass die Patienten wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sind, um an der Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können. Die Erweiterung um die Domänen Angst, Stress und Schlaf spielen dabei eine besondere Rolle. Dieser erhebliche Umbruch führt nicht nur zur Veränderung des klinischen Alltags sondern auch zu einer besonderen Veränderung der Studienlage. Andere Endpunkte spielen neuerdings eine Rolle, der Fokus verlagert sich zur Lebensqualität, dem Verhindern eines möglichen Postintensive Care Syndromes (PICS), dem Erhalt der Funktionalität auch über die intensivmedizinische Behandlung hinweg. Daher macht die Weiterentwicklung von Konzepten und die neu verfügbare Evidenz eine Überarbeitung der bestehenden S3-Leitlinie in vielen Bereichen notwendig. Erstmalig soll die DAS-Leitlinie auch den Prozess der Digitalisierung unterlaufen und medial verschieden verfügbar sein. Die Überführung in ein xml-Format stellt dazu die Grundlage dar und wird der erste Schritt des Digitalisierungsprozesses sein.

Anhang zum Methodenreport

13 - GRADE Template Haloperidol zur Prävention aus bestehendem SR

Schwache Empfehlung gegen

Eine pharmakologische Delirprävention sollte bei erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patienten nicht durchgeführt werden.

Hauptinformation

Nutzen und Schaden

Less clear benefit/little difference

Die Metaanalyse zur Literatur über Haloperidol zur Delirprophylaxe zeigt als möglichen positiven Effekt lediglich eine kleine Verkürzung der Delirdauer unter Haloperidol im Vergleich zu Placebo. Diese scheint jedoch unter Berücksichtigung der anderen Outcome-Faktoren wie Delirinzidenz, Verweildauer, Beatmungsdauer und Mortalität verschwindend gering. Dem gegenüber hat sich Haloperidol in den Studien jedoch auch als sehr sicheres Medikament erwiesen. Das Auftreten der klassischen Nebenwirkungen wie QTc-Verlängerung und extrapyramidale Nebenwirkungen und auch der Adverse Events im Allgemeinen ist unter Haloperidol nicht häufiger als in der Placebogruppe. Der Einsatz von Haloperidol scheint sicher, aber auch ohne positive Effekte für die Patienten zu sein.

Qualität der Evidenz

Niedrig

Die Certainty der Evidenz wird in Hinblick auf den Nutzen der Haloperidolprophylaxe als gering bewertet, was maßgeblich durch die offensichtliche Heterogenität der Studien bedingt ist.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Substantial variability is expected or uncertain

Delir und Halluzinationen werden von Patienten als sehr bedrohlich beschrieben und empfunden, so dass davon auszugehen ist, dass sich die Patienten bestmöglich davor schützen wollen.

Ressourcen

No important issues with the recommended alternative

Die Behandlung mit Haloperidol versucht - sofern keine behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen auftreten - keine hohen Kosten. Die Kosten, die ein Delir produziert, werden aktuell allenfalls indirekt gemessen. Der Punkt der finanziellen Überlegungen tendiert eher dazu, der Prävention eines Delir Gewicht zu verleihen.

Rationale

Zu den Präventionsmaßnahmen des Delirs stehen neben der Vermeidung einer Übersedierung tagsüber stimulierende und nachts schlaffördernde Maßnahmen im Vordergrund. Die nicht-pharmakologischen Präventionsmaßnahmen sind effektiv und vorrangig empfohlen. Pharmakologisch kann bei älteren Patienten die nächtliche Gabe von Melatonin präventiv wirken, 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.

PICO (13.1)

Population: ICU adults

Intervention: Haloperidol

Vergleichsintervention: Placebo

Zusammenfassung

MAIN RESULTS:

We appraised 8 RCTs involving 3034 patients that that were in compliance with inclusion and exclusion criterion. Pooled analyses indicated patients receiving haloperidol prophylaxis and placebo or normal saline did not significantly differ in incidence of delirium (relative risk [RR] = 0.90, 95% confidence interval [CI] = 0.70 to 1.15), with TSA inconclusive. Notably, compared with the control group, use of haloperidol significantly decreased the duration of delirium (Mean difference [MD] -0.94; 95% CI -1.82 to -0.06 days), with a marked heterogeneity. Additionally, haloperidol prophylaxis does not significantly affect duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay and mortality. In terms of safety profiles, haloperidol was not associated with increased risk for QTc prolongation, extrapyramidal symptoms, or adverse events. GRADE indicated the level of evidence was very low for a benefit from haloperidol prophylaxis.

CONCLUSIONS:

The results of our meta-analysis suggested the use of prophylactic haloperidol compared with placebo had no beneficial impacts on incidence of delirium, duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay and mortality in adult patients. It appeared to have a positive effect on duration of delirium, while with a significant heterogeneity. These findings do not support the routine usage of haloperidol for delirium prevention.

Endpunkt	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	Haloperidol		
Incidence of delirium	Relative risk: 0.9 (CI 95% 0.7 - 1.15) Basierend auf Daten von 3034 bei Patienten 8 Studien ¹	273 per 1000	246 per 1000	Niedrig Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ²	Our primary outcome for all studies was delirium incidence. Pooled estimates indicated that haloperidol prophylaxis did not significantly reduce the incidence of delirium compared to control group (RR = 0.90; 95% CI = 0.70 to 1.15). TSA results indicated that the cumulative Z-curve did not enter the futility area. The estimated required information size to cross the futility boundaries was 7615 randomized patients. Haloperidol probably has little or no difference on incidence of delirium
		Difference: 27 minder per 1000 (CI 95% 82 minder - 41 meer)			
Mortality	Relative risk: 0.95 (CI 95% 0.77 - 1.18) Basierend auf Daten von 1837 bei Patienten 4 Studien ³	154 per 1000	146 per 1000	Niedrig Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ⁴	Other pooled analysis demonstrated no significant differences between the two groups in the duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay and mortality, with a MD of -0.17 days (95% CI -0.64 to 0.29 days; I2 = 67%), with a MD of 0.39 days (95% CI -0.57 to 1.34 days; I2 = 69%), with a MD of -0.35 days (95% CI -1.09 to 0.39 days; I2 = 81%) and with a RR of 0.96 (95% CI = 0.78 to 1.20; I2 = 0%), respectively
		Difference: 8 minder per 1000 (CI 95% 35 minder - 28 meer)			

QTc interval prolongation	Relative risk: 0.99 (CI 95% 0.66 - 1.49) Basierend auf Daten von 1648 bei Patienten 3 Studien ⁵	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">53 per 1000</td> <td style="text-align: center;">52 per 1000</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Difference: 1 minder per 1000 (CI 95% 18 minder - 26 meer)</td> </tr> </table>	53 per 1000	52 per 1000	Difference: 1 minder per 1000 (CI 95% 18 minder - 26 meer)		Niedrig Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision, Due to serious indirectness ⁶	Regarding the side effects associated with haloperidol, indicated that there were no significant differences in QTc interval prolongation (RR 0.98; 95% CI 0.65 to 1.48; I2 = 0), the incidence of extrapyramidal symptoms (RR 0.76; 95% CI 0.45 to 1.26; I2 = 0), or adverse events (RR 1.45; 95% CI 0.62 to 3.36; I2 = 0).
53 per 1000	52 per 1000							
Difference: 1 minder per 1000 (CI 95% 18 minder - 26 meer)								
extrapyramidal symptoms	Relative risk: 0.76 (CI 95% 0.46 - 1.27) Basierend auf Daten von 2206 bei Patienten 4 Studien ⁷	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">29 per 1000</td> <td style="text-align: center;">22 per 1000</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Difference: 7 minder per 1000 (CI 95% 16 minder - 8 meer)</td> </tr> </table>	29 per 1000	22 per 1000	Difference: 7 minder per 1000 (CI 95% 16 minder - 8 meer)		Niedrig Due to serious imprecision, Due to serious indirectness ⁸	Regarding the side effects associated with haloperidol, indicated that there were no significant differences in QTc interval prolongation (RR 0.98; 95% CI 0.65 to 1.48; I2 = 0), the incidence of extrapyramidal symptoms (RR 0.76; 95% CI 0.45 to 1.26; I2 = 0), or adverse events (RR 1.45; 95% CI 0.62 to 3.36; I2 = 0).
29 per 1000	22 per 1000							
Difference: 7 minder per 1000 (CI 95% 16 minder - 8 meer)								
Adverse Events	Relative risk: 1.42 (CI 95% 0.62 - 3.25) Basierend auf Daten von 2105 bei Patienten 4 Studien ⁹	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">9 per 1000</td> <td style="text-align: center;">13 per 1000</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Difference: 4 meer per 1000 (CI 95% 3 minder - 20 meer)</td> </tr> </table>	9 per 1000	13 per 1000	Difference: 4 meer per 1000 (CI 95% 3 minder - 20 meer)		Niedrig Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹⁰	Regarding the side effects associated with haloperidol, indicated that there were no significant differences in QTc interval prolongation (RR 0.98; 95% CI 0.65 to 1.48; I2 = 0), the incidence of extrapyramidal symptoms (RR 0.76; 95% CI 0.45 to 1.26; I2 = 0), or adverse events (RR 1.45; 95% CI 0.62 to 3.36; I2 = 0).
9 per 1000	13 per 1000							
Difference: 4 meer per 1000 (CI 95% 3 minder - 20 meer)								
Duration of delirium	Measured by: Scale: - Lower better Basierend auf Daten von 2298 bei Patienten 5 Studien ¹¹	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">4.6 TageMean</td> <td style="text-align: center;">3.4 TageMean</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Difference: MD 0.94 lower (CI 95% 1.82 lower - 0.06 lower)</td> </tr> </table>	4.6 TageMean	3.4 TageMean	Difference: MD 0.94 lower (CI 95% 1.82 lower - 0.06 lower)		Niedrig Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ¹²	Compared with the control group, usage of haloperidol prevention significantly shortened duration of delirium, with a mean difference (MD) of -0.94 days (95% CI - 1.82 to -0.06 days; I2 = 98%) Haloperidol probably improves duration of delirium slightly
4.6 TageMean	3.4 TageMean							
Difference: MD 0.94 lower (CI 95% 1.82 lower - 0.06 lower)								
Duration of mechanical ventilation	Measured by: Scale: - Lower better Basierend auf Daten von 1507 bei Patienten 2 Studien ¹³	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">2.1 TageMean</td> <td style="text-align: center;">2.1 TageMean</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Difference: MD 0.17 lower (CI 95% 0.64 lower - 0.29 higher)</td> </tr> </table>	2.1 TageMean	2.1 TageMean	Difference: MD 0.17 lower (CI 95% 0.64 lower - 0.29 higher)		Niedrig Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ¹⁴	Other pooled analysis demonstrated no significant differences between the two groups in the duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay and mortality, with a MD of -0.17 days (95% CI -0.64 to 0.29 days; I2 = 67%), with a MD of 0.39 days (95% CI -0.57 to 1.34 days; I2 = 69%), with a MD of -0.35 days (95% CI -1.09 to 0.39 days; I2 = 81%) and with a RR of 0.96 (95% CI = 0.78 to 1.20; I2 = 0%), respectively
2.1 TageMean	2.1 TageMean							
Difference: MD 0.17 lower (CI 95% 0.64 lower - 0.29 higher)								
ICU Length of stay	Measured by: Scale: - Lower better Basierend auf Daten von 1964 bei Patienten 3 Studien ¹⁵	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">3.6 Mean</td> <td style="text-align: center;">4.4 Mean</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Difference: MD 0.39 higher (CI 95% 0.57 lower - 1.34 higher)</td> </tr> </table>	3.6 Mean	4.4 Mean	Difference: MD 0.39 higher (CI 95% 0.57 lower - 1.34 higher)		Niedrig Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ¹⁶	Other pooled analysis demonstrated no significant differences between the two groups in the duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay and mortality, with a MD of -0.17 days (95% CI -0.64 to 0.29 days; I2 = 67%), with a MD of 0.39 days (95% CI -0.57 to 1.34 days; I2 = 69%), with a MD of -0.35 days (95% CI -1.09 to 0.39 days; I2 = 81%) and with a RR of 0.96 (95% CI = 0.78 to 1.20; I2 = 0%), respectively
3.6 Mean	4.4 Mean							
Difference: MD 0.39 higher (CI 95% 0.57 lower - 1.34 higher)								

Length of
hospital stay

Measured by:
Scale: - Lower better
Basierend auf Daten von
2568 bei Patienten 4
Studien¹⁷

14.1 Mean	16.3 Mean
---------------------	---------------------

Difference: MD 0.35 lower
(CI 95% 1.09 lower - 0.39 higher)

Niedrig
Due to serious inconsistency, Due to
serious indirectness¹⁸

Other pooled analysis demonstrated no significant differences between the two groups in the duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay and mortality, with a MD of -0.17 days (95% CI -0.64 to 0.29 days; I² = 67%), with a MD of 0.39 days (95% CI -0.57 to 1.34 days; I² = 69%), with a MD of -0.35 days (95% CI -1.09 to 0.39 days; I² = 81%) and with a RR of 0.96 (95% CI = 0.78 to 1.20; I² = 0%), respectively

1. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Systematic review .
2. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²:52 %., The direction of the effect is not consistent between the included studies; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied;
3. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
4. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The direction of the effect is not consistent between the included studies; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
5. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
6. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied, Differences between the population of interest and those studied; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
7. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
8. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
9. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
10. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
11. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Systematic review .
12. **Risiko für Bias: Keine.** Selective outcome reporting; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 98 %.; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied;
13. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Systematic review .
14. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 67 %.; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied;
15. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
16. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 69 %.; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied;
17. Systematic review [10] . **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
18. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 81 %.; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied;

Referenzen

[10] Chen Z, Chen R, Zheng D, Su Y, Wen S, Guo H, Ye Z, Deng Y, Liu G, Zuo L, Wei X, Hou Y : Efficacy and safety of haloperidol for delirium prevention in adult patients: An updated meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical anesthesia 2020;61 109623

7.2 Priorisierung der Themen

Den einzelnen Kapiteln des allgemeinen Teils zugeordnet sind zunächst die Themen, die in den alten Empfehlungen abgebildet sind bzw. aktualisiert werden und folgend abgetrennt durch eine Zeile mit Bindestrichen (-----) die Themen, die nur im Volltext bereits Erwähnung finden, bzw. finden soll. Bitte gehen Sie diese Listen aufmerksam durch, kommentieren und ergänzen.

- A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen
- a. Risikofaktoren, Prävention und Spätfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung
- Risikofaktoren für ein Delir/PICS/kognitive Langzeitschäden
 - Risikokalkulationsinstrument
 - generelle medikamentöse Delirprophylaxe
 - Maßnahmenbündel nicht-pharmakologischer Präventionsmaßnahmen
 - Übersedierung vermeiden
 - psychologische/psychiatrische Nachbehandlung
 - non-verbale Kommunikation
 - -----
 - PTSD
 - medikamentöse Delirprophylaxe von Patienten mit einem hohen Delirrisiko
 - Umgebungsbedingungen, die Schlaf negativ beeinflussen (Lärm, Licht etc.)
 - Medizinische Faktoren, die Schlaf negativ beeinflussen (Delir, Angst, Sepsis, mech. Vent. etc.)
 - Schlechter Schlaf als Risiko für Delir, kognitive Langzeitschäden, Depression, Mortalität
 - Langzeitschlafstörungen nach kritischer Erkrankung
- b. Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf
- Behandlungsziel und aktueller Grad von Analgesie, Sedierung und Delir alle 8h
 - validierte Testverfahren (Scoringsysteme)
 - Schmerzen: Selbsteinschätzung und Fremdeinschätzung
 - EEG-basierte Monitoringverfahren
 - Schlafmonitoring
 - -----
 - Monitoring von Stress
 - Sedierungs- und Beatmungsalgorithmen
 - Empfehlung konkreter Scores
 - Vitalparameter zur Schmerzeinschätzung
 - Kriterien zur Beurteilung des Schlafs (z.B. Effizienz, Fragmentierung, zirkadianer Rhythmus)
- c. Therapeutische Konzepte

1. Nicht-pharmakologisch

- nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Behandlung von Schmerzen, Angst, Stress und deliranten Symptomen
- -----
- Strategien zur Verbesserung des Schlafes
- Frühmobilisierung, cave S2e-Leitlinie abgelaufen

2. Pharmakologisch

Individuelle Analgesie

- PCA (RASS 0/-1, kein Delir)
- multimodale Pharmakotherapie aus opioidbasierter Analgesie alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika und/oder regionalen Analgesieverfahren
- Metamizol
- -----
- Auswahl des Analgetikums
- Opiode
- Nicht-Opioid-Analgetika
- Analgesie bei moderater/tiefer Sedierung
- Präemptive Analgesie vor potentiell schmerzhaften Prozeduren
- Prävention und Behandlung von medikamentösen Nebenwirkungen
- chronische Schmerzen

Individuelle Sedierung

- genereller Ziel-RASS 0/-1
- Sedierung nur bei Vorliegen einer Indikation
- Auswahl der Sedativa, Steuerbarkeit
- -----
- septische Enzephalopathie
- Motivation und Ressourcen

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

- Propofol zur tiefen Sedierung
- inhalative Sedierung
- Midazolam kontinuierlich
- täglich SAT/SBT
- -----
- andere BZD
- Etomidate/Barbiturate

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

- Stressreduzierung und vegetative Dämpfung mit A2A
- Agitationsbehandlung und Anxiolyse mit BZD
- Behandlung produktiv-psychotischer Symptome mit Neuroleptika
- Tag-Nacht-Rhythmus, Strategien zur Verbesserung des Schlafes
- -----

Behandlung des Delirs

- zeitnaher Beginn, Symptomorientierung
- Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin
- A2A kontinuierlich
- -----
- Entzugssymptome nach langdauernder Sedierung → ggf. zu Sedierung
- hyperaktives Delir (Abgrenzung zu Agitation und Angst)
- Alkoholentzugsdelir
- vegetative Symptome des Delirs (siehe symptomorientierte Therapie)

Im Weaning

- das Weaningprotokoll soll mit einem Sedierungsprotokoll kombiniert werden
- -----
- Verweis Weaning LL
- keine spezielle Analgosedierung während des Weanings

3. Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin

- individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung
- epidurale Katheteranalgesie mit Lokalanästhetikum +/- Opioid
- Antikoagulation, Sedierung/Monitoring, Aufklärung, Kontraindikationen, Anlagetechnik, Liegedauer/Infektionsprophylaxe, Vorgehen bei V.a. Komplikationen
- -----
- Periphere Katheterverfahren: versch. Techniken/Lokalisationen, Ultraschall
- Lokalanästhesie
- i.v. Lokalanästhetikagabe

4. Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin

- Indikationen zur neuromuskulären Blockade

7.3 PICO-Fragen

blauer Stempel: PICO-Frage → PICO-Schema (Übernahme in MAGICapp problemlos möglich)

gelber Stempel: nonactionable, descriptive question / GCP Empfehlung (Konsensusstatement in MAGICapp)

A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen

a. Risikofaktoren, Prävention und Spätfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung

Frage 1: Was sind Risikofaktoren für ein Delir auf der ICU?

Frage 2: Kann das Delirrisiko anhand eines validierten Risikokalkulationsinstruments bestimmt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Patienten mit Delirrisiko (alle ICU Patienten)	Standardisiertes Risikokalkulationsinstrumen t (z.B. Score)	Klinische Einschätzung	Erkennung von Delirrisikopatienten	Intensivstation

Frage 3: Hat eine medikamentöse Delir-Prophylaxe (im Vergleich zu keiner medikamentösen Prophylaxe) bei erwachsenen intensivmedizinisch-behandelten Patienten Einfluss auf das Auftreten und die Ausprägung des Delirs, die ICU-LOS, die Beatmung und die Mortalität?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Alle erwachsenen intensivmedizinisch- behandelten Patienten	Medikamentöse Delirprophylaxe	Keine medikamentöse Prophylaxe	Delir (Auftreten) ICU-LOS Mortalität	Intensivstation

			Beatmungsdauer	
--	--	--	----------------	--

Ausnahmen?? Zum Beispiel alte, Anämie, Alkoholiker

Frage 4: Soll eine Kombination nicht-pharmakologischer Maßnahmen (im Vergleich zu einer einzelnen nicht-pharmakologischen Maßnahme) zur Prävention eines Delirs eingesetzt werden?

Alternativ: Welche nicht-pharmakologischen Maßnahmen sind einzeln oder in Kombination zur Prävention eines Delirs zu empfehlen?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Alle erwachsenen intensivmedizinisch-behandelten Patienten	Maßnahmenbündel Nicht-pharmakologischer Maßnahmen	Einzelne nicht-pharmakologische Maßnahmen	Delir (Auftreten, Dauer) ICU-LOS Mortalität Beatmungsdauer	Intensivstation

nicht-pharmakologische Maßnahmen

- Frühmobilisierung
- Atemtherapie
- Physio- / Ergotherapie
- TENS und passive Bewegungstherapie
- Massagen
- Musiktherapie
- kognitive Stimulation / zB zeitliches Reorientierungsprotokoll
- Lärmreduktion
- Lichtanpassung
- soziale Deprivation vermeiden / Familie einbinden
- lokale Kühlung
- Entspannungstechniken
- Besuchszeiten
- Uhr Kalender
- Fenster
- Tagebuch (Evidenz zeigt keinen Vorteil)

- Organisation und Zeitpunkt von Routinemaßnahmen und geplanten Interventionen (Pflege, Arzt)

Frage 5: Soll eine Übersedierung intensivmedizinisch-behandelter Patienten vermieden werden?

Welches Sedierungsziel soll angestrebt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Alle erwachsenen intensivmedizinisch-behandelten Patienten	RASS-gesteuerte Sedierung mit Ziel-RASS = 0, sofern keine Kontraindikationen vorliegen	Sedierung	ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität Delir	Intensivstation

Frage 6: Was sind Risikofaktoren für ein PICS (postintensive care syndrome) intensivmedizinisch-behandelter Patienten?

Frage 7: Was ist bei Patienten mit Risikofaktoren für kognitive Langzeitschäden und PICS poststationär zu beachten?

Wäre wünschenswert, ambulante Anbindung

Frage 8: Wie kann die Kommunikation mit non-verbale Patienten verbessert werden?

- b. Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf

Frage 1: Sollen das Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung und Delir mindestens einmal pro Schicht standardisiert (in der Regel 8- stündlich) dokumentiert werden?

das beinhaltet das Sedierungsziel individuell festzulegen und regelmäßig an die veränderliche klinische Situation zu adaptieren

Praxisbeispiel Analgesie Praxisbeispiel Sedierung Praxisbeispiel Delir

Abbildung Algorithmus

Population Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
-----------------------	--------------	------------	---------	---------

Problem				
Alle intensivmedizinisch-behandelten Patienten	Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung und Delir mindestens einmal pro Schicht standardisiert (in der Regel 8- stündlich) dokumentieren	Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung und Delir werden nicht standardisiert erhoben	Schmerzen Ziel-RASS-Adherence Delir (Auftreten, Dauer) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Frage 2: Sollen zur Überwachung und Therapiesteuerung der Analgesie, der Sedierung, der Angst und des Delirs validierte Testverfahren (Scoringssysteme) eingesetzt werden?

Monitoring Schmerz: ein validierter Selbsteinschätzungsscore oder ein validierter Fremdeinschätzungsscore situationsadaptiert

Praxisbeispiel Analgesie Praxisbeispiel Sedierung Praxisbeispiel Delir

Abbildung Algorithmus

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Alle intensivmedizinisch-behandelten Patienten	Einsatz validierter Testverfahren zum Monitoring und zur goal-directed therapy von Analgesie, Sedierung, Angst und Delir	Klinische Einschätzung	Schmerzen Ziel-RASS-Adherence Delir (Auftreten, Dauer) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Frage 3: Welche Scores können / sollen verwendet werden?

Frage 4: Sollen bei Patienten, die ihre Schmerzen nicht selbst einschätzen können, apparative Schmerzmonitore oder die Beurteilung der Vitalparameter herangezogen werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting

Intensivmedizinisch-behandelte Patienten, die nicht in der Lage sind ihre Schmerzen selbst einzuschätzen	apparative Schmerzmonitore, Beurteilung der Vitalparameter	Validierte Fremdeinschätzungsscores	Schmerzen Opioidbedarf ICU-LOS Beatmungsdauer	Intensivstation
--	--	-------------------------------------	--	-----------------

Frage 5: Sollen EEG-basierte apparative Monitoringverfahren zur Messung der Sedierungstiefe zur Vermeidung von Über- und Untersedierung bei sehr tief sedierten Patienten oder bei Patienten mit unklaren Bewusstseinsstörungen eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten, die Sedativa mit RASS <-3 erhalten und/oder Patienten mit unklaren Bewusstseinsstörungen zum Ausschluss eines non-convulsiven Status	EEG-basierte apparative Monitoringverfahren zur Messung der Sedierungstiefe zur Vermeidung von Über- und Untersedierung	Kein EEG	Ziel-RASS-Einhaltung (Vermeidung von Über- und Untersedierung) Delir (Auftreten, Dauer) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Frage 6: Soll der Schlaf intensivmedizinisch-behandelter Patienten qualitativ und quantitativ beurteilt werden? Und wenn ja, wie?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten	Schlafmonitoring	Kein Schlafmonitoring	Schlaf Tag-Nacht-Rhythmus Schmerzen Delir ICU-LOS	Intensivstation

c. Therapeutische Konzepte

i. Nicht-pharmakologisch

Frage 1: Sollen bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten zur Reduktion von Angst, Stress und Schmerzen und zur Behandlung eines Delirs nicht-pharmakologische Maßnahmen eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Angst, Stress oder Schmerzen oder zur Behandlung deliranter Symptome	nicht-pharmakologische Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> - Frühmobilisierung - Atemtherapie - Physio- / Ergotherapie - TENS und passive Bewegungstherapie - Massagen - Musiktherapie - kognitive Stimulation / zB zeitliches Reorientierungsprotokoll - Lärmreduktion - Lichtanpassung - soziale Deprivation vermeiden / Familie einbinden - lokale Kühlung - Entspannungstechniken 	Keine Maßnahmen	Schmerzen Angst Vegetative Symptome Delir (Stärke, Dauer) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität Patientenzufriedenheit? Lebensqualität?	Intensivstation

ii. Pharmakologisch

Individuelle Analgesie

Frage 1: Sollen bei der individuell-angepassten Schmerztherapie intensivmedizinisch-behandelter Patienten zur besseren Schmerzkontrolle/Patientenzufriedenheit patienten-kontrollierte Analgesie zum Einsatz kommen?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Schmerzen (RASS 0/-1, kein Delir)	Patienten-kontrollierte Analgesie	Festes Analgetikaschema	Schmerzkontrolle, Patientenzufriedenheit, Einsparung von Opioiden und Sedativa, Beatmungsdauer ICU-LOS	Individuell angepasste Schmerztherapie auf der Intensivstation

Frage 2: Sollen intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Schmerzen und/oder potentiell schmerzhaften Prozeduren eine multimodale Pharmakotherapie aus opioidbasierter Analgesie alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika und/oder regionalen Analgesieverfahren (im Vergleich zu einer rein opioidbasierten Analgesie) erhalten?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Schmerzen und/oder potentiell schmerzhaften Prozeduren	multimodale Pharmakotherapie aus opioidbasierter Analgesie alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika und/oder regionalen Analgesieverfahren	rein opioidbasierten Analgesie	Schmerzkontrolle, Patientenzufriedenheit, Einsparung von Opioiden und Sedativa, Beatmungsdauer ICU-LOS	Intensivstation

Potentiell schmerzhafteste Prozeduren: arterielle Punktion, periphere Venenpunktion, ZVK-Anlage, Druckverband, Atemtraining, Mundpflege, Augenpflege, Mobilisation, Platzieren der Magensonde, Pflegemaßnahmen, Extubation

Zusatzfrage: Sollen Nicht-opioid-Analgetika eingesetzt werden? Und wenn ja: Welche?

Individuelle Sedierung

Frage 1: Soll das generelle Sedierungsziel intensivmedizinisch-behandelter Patienten hinsichtlich Beatmungsdauer, Mortalität, ICU-LOS und Delir einen Ziel-RASS 0/-1 haben?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
intensivmedizinisch-behandelte Patienten	Ziel-RASS 0/-1	Kein Ziel-RASS	Beatmungsdauer Mortalität ICU-LOS Delir	Intensivstation

Frage 2: Soll eine tiefe Sedierung nicht bei jedem Patienten erfolgen, sondern speziellen Indikationen (hoher ICP) vorbehalten sein?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
intensivmedizinisch-behandelte Patienten	Tiefe Sedierung nur bei speziellen Indikationen	Tiefe Sedierung jederzeit toleriert	Beatmungsdauer Mortalität ICU-LOS Delir	Intensivstation

Indikationen benennen

Frage 3: Nach welchen Kriterien soll die Auswahl der Sedativa erfolgen?

spezifische Indikation und individuelles Sedierungsziel; Pharmakokinetik und Pharmakodynamik; gute Steuerbarkeit

Frage 4: Ist eine septische Enzephalopathie, die mit schweren Bewusstseinsminderungen einhergeht, prognostisch verschlechternd hinsichtlich ICU-LOS, Beatmungsdauer, kognitivem Outcome, Mortalität und wie ist sie zu behandeln?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
septische Enzephalopathie	Mit schweren Bewusstseinsminderungen	Keine Bewusstseinsminderung	ICU-LOS Beatmungsdauer	Intensivstation

			kognitivem Outcome Mortalität	
--	--	--	----------------------------------	--

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

Frage 1: Soll Propofol im Vergleich zu Midazolam zur Sedierung von invasiv-beatmeten Patienten (off-label-use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung $<4\text{mg/kgKörpergewicht/h}$) mit einem Sedierungsziel Ziel-RASS \leq -2 hinsichtlich ICU-LOS, Beatmungsdauer, Delir und Mortalität eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Invasiv-beatmete Patienten mit Sedierungsziel RASS \leq -2	Propofol	Midazolam	ICU-LOS Beatmungsdauer Delir Mortalität	Intensivstation

Frage 2: Soll die inhalative Sedierung bei invasiv-beatmeten Patienten mit Ziel-RASS \leq -2 angewendet werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
invasiv-beatmeten Patienten mit Ziel-RASS \leq -2	Inhalative Sedierung	Intravenöse Sedativa	Aufwachzeit Beatmungsdauer Delir Mortalität ICU-LOS	Intensivstation

Frage 3: Soll Midazolam kontinuierlich zu einer Sedierung mit Ziel-RASS \leq -2 eingesetzt werden?

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
------------	--------------	------------	---------	---------

Patient Problem				
invasiv-beatmeten Patienten mit Ziel-RASS ≤ -2	Midazolam kontinuierlich mit adäquatem Sedierungsmonitoring	Propofol, inhalative Sedierung	Aufwachzeit Beatmungsdauer Delir Mortalität ICU-LOS	Intensivstation

Frage 4: Soll ein täglicher SAT/SBT erfolgen?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Sedierte intensivmedizinisch-behandelte Patienten	Täglicher SAT/SBT	Kontinuierliche Sedierung	Aufwachzeit Beatmungsdauer Delir Mortalität ICU-LOS	Intensivstation

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

Frage 1: Sollen A2A zur Stressreduktion und vegetativen Dämpfung bei ICU-behandelten Erwachsenen eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Stress und vegetativen Symptomen	A2A	Placebo	Stress Vegetative Symptome ICU-LOS Beatmungsdauer Delir Mortalität	Intensivstation

Frage 2: Soll die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen titriert bis Ziel-RASS 0/-1 bei Angst oder Agitation eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Angst oder Agitation	Bolusweise Applikation von Benzodiazepinen titriert bis Ziel-RASS 0/-1	Andere Sedativa	Angst Agitation ICU-LOS Beatmungsdauer Delir Mortalität	Intensivstation

Frage 3: Sollen bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten psychotische Symptome (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) mit Neuroleptika behandelt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Psychotische Symptome (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend)	Neuroleptika (ist eins überlegen?)	Placebo	Halluzinationen Delir (Dauer, Auftreten, Intensität)	Intensivstation

			ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	
--	--	--	---	--

Frage 4: Soll bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten der Erhalt bzw. die Wiederherstellung des Tag-Nacht-Rhythmus sowohl durch medikamentöse wie nicht-medikamentöse Maßnahmen erzielt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Erhalt bzw. Wiederherstellung des Tag-Nacht-Rhythmus intensivmedizinisch-behandelter Patienten	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen	Placebo	Tag-Nacht-Rhythmus Schlafqualität Delir ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Delir

Frage 1: Soll die symptomorientierte Therapie des Delirs zeitnah erfolgen?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Delir	Zeitnahe symptomorientierte Therapie	Keine goal-directed Therapy	Delir (Dauer, Intensität) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Frage 2: Sollen Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin zur Behandlung des Delirs eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting

Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Delir mit psychotischen Symptomen	Haloperidol Risperidon Olanzapin Quetiapin	Placebo	Delir (Dauer, Intensität) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation
--	---	---------	--	-----------------

Frage 3: Soll eine kontinuierliche A2A Gabe zur Behandlung eines Delirs eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten mit Delir	Kontinuierliche Gabe von A2A	Placebo	Delir (Dauer, Intensität) ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Weaning

Frage 1: Soll das Weaningprotokoll mit einem Sedierungsprotokoll gemäß S3-LL kombiniert werden

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Beatmeter Patient im Weaning	Kombi Weaningprotokoll mit Sedierungsprotokoll	Weaningprotokoll alleine	Beatmungsdauer Weaningversagen ICU-LOS Delir Mortalität Schmerzen, Angst, Stress	Intensivstation

iii. Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin

Frage 1: Der Anwendung regionaler Analgesieverfahren soll eine Indikationsstellung und eine individuelle Risikonutzen-Abwägung beinhalten
Frage 2: Was soll beachtet werden? Atraumatische Anlage, Empfehlungen der DGAI zur Antikoagulation, tägliche Visite und Qualitätskontrolle, bei Verdacht auf Komplikationen sofortige Diagnostik und ggf. Therapie, Implementierung klinikinterner Standards zur Anwendung regionaler Analgesieverfahren auf der Intensivstation, Kontraindikationen, Liegedauer, Aufklärung/Einwilligung

Frage 3: Sollen neuroaxiale Verfahren (z.B. PDA) mit Lokalanästhetikum bei Patienten mit intraabdominellen Schmerzen bevorzugt eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinische Patienten mit Schmerzen im Abdomen (im Thorax, in der unteren Extremität)	Epidurale Katheteranalgesie mit Lokalanästhetikum (allein oder in Kombination mit einem epiduralen Opioid)	Generalisierte Opioidbasierte Therapie	Schmerzen Pulmonale Komplikationen Pneumonien Darmmotilität Mobilisierbarkeit ICU-LOS Beatmungsdauer Mortalität	Intensivstation

Frage 4: Sollen Patienten mit regionalen Analgesieverfahren zur Erkennung von neurologischen Komplikationen wach und kontaktierbar sein?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Intensivmedizinisch-behandelte Patienten bei/nach Anlage regionaler Analgesieverfahren	Patienten wach alle 8h für mindestens 24h, danach 1x täglich (RASS 0/-1)	Moderat bis tief sedierte Patienten	Frühzeitige Erkennung neurologischer Komplikationen	Intensivstation

iv. Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin

Verweis: S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz

Frage 1: Muskelrelaxantien sollen nur bei speziellen Indikationen auf der Intensivstation eingesetzt werden

Frage 2: Sollen eine adäquate Analgesie und moderate/tiefe Sedierung erfolgen, wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden?

Population Patient Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting
Einsatz von Muskelrelaxantien	Adäquate Analgesie und Sedierung	Ungezielte Sedierung	Patientensicherheit, Erworbene Muskelschwäche, Neurologische Beurteilbarkeit, Unbemerkte Respiratordiskonnektionen, Oxygenierung, ICU-LOS, Beatmungsdauer, Mortalität	Intensivstation

Frage 3: Sollen Analgesie, Sedierungstiefe und neuromuskuläre Blockade engmaschig kontrolliert werden?

Additiv zu inhalativer Sedierung:

Hat die Sedierung mit Isofluran bei Sepsis und Langzeitbeatmung ein Überlebensvorteil?

Population/

Patient/
 Problem Intervention Comparison Outcome Setting Paper
 Sepsis and Ventilation more than 96 h Sedation Isoflurane vs. IV 1 y Mortality, hospital discharge Adult ICU
 Bellgardt

Ist der Einsatz der inhalativen Sedierung unter vv. ECMO möglich?

Population/
 Patient/
 Problem Intervention Comparison Outcome Setting Paper
 ECMO and ARDS Sedation VA vs. IV spontaneous breathing
 Adult ICU Meiser, Rand

Ist der Einsatz der inhalativen Sedierung nach Reanimationen zu empfehlen?

Population/
 Patient/
 Problem Intervention Comparison Outcome Setting Paper
 Post cardiac arrest Sedation VA vs. IV Length of stay, Ventilation time, NSE, SAE, Adult ICU
 Kranich, Hellström, Staudacher

Kann unter inhalativer Sedierung häufiger Spontanatmung erzielt werden als unter IV-Sedierung?

Population/
 Patient/
 Problem Intervention Comparison Outcome Setting Paper
 ARDS and Continuous Lateral Rotational Therapy.
 Sedation Isoflurane vs. IV spontaneous breathing
 Adult ICU Bomberg

Kann beim ARDS mit inhalativer Sedierung die Oxygenierung verbessert werden?

Population/
 Patient/

Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting	Paper
ARDS Sedation	Sevo vs. Dex	Pulmonary	Mechanics	Adult ICU	Türkkan

Kann beim ARDS mit inhalativer Sedierung das Outcome verbessert werden?

Population/
Patient/

Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting	Paper
ARDS Sedation	Sevo vs. Mida	improved oxygenation and decreased levels of a marker of epithelial injury and of some inflammatory markers	Adult ICU	Jabaoudon	

Kann mit einer automatisierten Narkosegassteuerung Über- und Unterdosierungen vermindert werden?

Population/
Patient/

Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting	Paper
Monitoring der Sedierung Steuerung	Zeit bis Zielbereich erreicht.	Automatisierte MAC Steuerung (Überdosierung verhindern)	Zeit im Zielbereich.	Adult ICU	Bellgardt
					Manuell vs. automatisierte

Bei Anwendung der inhalativen Sedierung soll zum Erkennen einer malignen Hyperthermie oder Rhabdomyolyse kontinuierlich CO₂, Temperatur und regelmäßig CK, ggf. Myoglobin gemessen werden.

Population/
Patient/

Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting	Paper
Monitoring der Sedierung Rhabdomyolyse	ICU	etCO ₂ , Temp, CK, ggf. Myoglobin	VA vs. IV.	Maligne Hyperthermie,	Heytens, Bastian

Bei Anwendung der inhalativen Sedierung mit Reflektionssystemen kommt es auf Grund des zusätzlichen Totraums zu einer CO₂ Erhöhung.

Population/
Patient/

Patient/ Problem	Intervention	Comparison	Outcome	Setting	Paper
Monitoring der Sedierung	Inhalative Sedierung	HME vs. Reflektionssysteme, bzw. ACD 50 vs. 100 ml	Totraum und CO2		
Refelktion, Erhöhung der Invasivität der Beatmung	Adult ICU	Meiser, ...			

7.4 Übersicht Empfehlungen 2020 – Änderungen zu 2015

A. Allgemeiner Teil

1) Risikofaktoren in der Intensivmedizin

Empfehlung GEÄNDERT 2020	LoE	GoR
1.1 Während der intensivstationären Behandlung soll auf folgende Risikofaktoren geachtet werden[2, 3]: <ul style="list-style-type: none"> • Basisfaktoren (Komorbiditäten, höherer ASA-Status, höheres Lebensalter, vorbestehendes kognitives Defizit, chronische Schmerzen, Schwere der Erkrankung, höherer APACHE-Score, vorbestehende Immobilität[4]) • Behandlungsassoziierte Faktoren (operativer Eingriff, anticholinerge Medikation, Einsatz von Benzodiazepinen[4-6], Tiefe und Dauer einer Sedierung, maschinelle Beatmung, Intubation, Fixierung, Transfusion) • psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren 	1a 2b, 1b,1b 1b, 2b, 1b	A

2) Prävention und Risikoreduktion

Empfehlung	LoE	GoR
2.1 GEÄNDERT 2020 Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs soll bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden[7]: Abstimmung: 20/20, 1 E wegen COI Tagsüber sollen aktivierende Maßnahmen durchgeführt werden. Nachts sollen schlaffördernde Maßnahmen durchgeführt werden.	1a 1b 1b 1b 2b	A A A
2.2 GEPRÜFT 2020 Eine Übersedierung soll vermieden werden[8, 9]	1b	A
2.3 GEPRÜFT 2020 Eine pharmakologische Delirprävention sollte bei erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patienten nicht durchgeführt werden.	2b, 2b, 2b, 2b, 2b, 1b, 1b, 1b, 1b, 1b	B

Infobox: **NEU 2020**

Aktivierende Maßnahmen tagsüber:

- Kommunikation und kognitive Stimulation
- Frühmobilisierung / Physio- / Ergotherapie / Atemtherapie
- zeitliche Reorientierung / Uhr / Kalender / Seh- und Hörhilfen
- Förderung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus (Lichtanpassung / Tageslicht)
- Ausschöpfung alternativer Kontaktmöglichkeiten bei hygienischer Isolation
- Einbinden der Familienangehörigen / Besuchszeiten flexibel gestalten oder aufheben
- Förderung persönlicher Interessen und Fertigkeiten zur Stressreduktion

Schlaffördernde Maßnahmen nachts:

- Anbieten von Ohrstöpseln und Schlafbrillen
- Lärmreduktion (Zum Beispiel Lärmampel)
- Lichtanpassung
- nächtliche Beschränkung auf notwendige Maßnahmen (Routinemaßnahmen und planbare Interventionen (Pflege, Arzt) tagsüber durchführen)
- Medikation hinsichtlich des Erhalts der physiologischen Schlafarchitektur überprüfen

3) Prävention und Frühintervention akuter Belastungen zur Reduktion von Spätfolgen

Empfehlung	LoE	GoR
<p>3.1 GEÄNDERT 2020 Es soll auf folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD)[10] geachtet werden: Delir, Einsatz von Benzodiazepinen, Länge der Sedierung, Angst.</p>	1a	A
<p>3.2 GEÄNDERT 2020 Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung soll ein frühzeitiges Screening und eine Verlaufserfassung potentieller Stressoren und psychischer Symptome adaptiert an die Kommunikationsmöglichkeiten der Patienten erfolgen. <i>Up-grading: klinische Relevanz</i></p>	5	B
<p>3.3 NEU 2020 Intensivmedizinisch behandelten Patienten mit persistierenden psychischen Symptomen (zum Beispiel im Rahmen eines PICS) soll eine qualifizierte Diagnostik und darauf basierende leitliniengerechte Behandlung auch durch qualifizierte Nachbehandlung angeboten werden.</p>	5	A
<p>3.4 GEÄNDERT 2020 Während der intensivstationären Behandlung sollte auf folgende Risikofaktoren[11] für die Entstehung kognitiver Langzeitschäden geachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anamnestische Basisfaktoren (vorbestehendes kognitives Defizit[12-14], bekannte genetische Disposition (z.B. Apolipoprotein E4)[15], bekannte Depression) • Behandlungsassoziierte Faktoren: Delirfrequenz und Delirdauer[16-18], Hypoxie (paO₂ < 60mmHg, transfusionsbedürftige Anämie* und Hypotension, Hyper- und Hypoperfusion (RR-Abfall > 30% des individuellen Normwertes), schwere Sepsis/septischer Schock, extreme 	<p>2b</p> <p>2b, 1b, 1b</p> <p>2b</p> <p>2b, 2b, 2a</p>	B

<p>Blutzuckerschwankungen (BZ-Fluktuationen mit Extremen < 60mg/dl und > 180mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren (gestörter Schlaf/Lärm (> 80db)) 		
<p>3.6 Kommunikation – NEU 2020</p> <p>Bei allen intensivmedizinisch behandelten Patienten soll die Kommunikationsfähigkeit systematisch erfasst werden. Darauf basierend sollen augmentative und alternative Kommunikationsmethoden angeboten werden.</p>		A

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

Allgemeines

Empfehlung	LoE	GoR
<p>4.1 GEPRÜFT 2020</p> <p>In der Intensivmedizin sollen patientenorientierte Behandlungskonzepte eingesetzt werden zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> bedarfsadaptierten Analgesie und Sedierung, Vermeidung von Angst und Delir individuellen patientenspezifischen Festlegung von Therapiezielen <p>Dazu soll ein adäquates Monitoring der Behandlungseffekte Anwendung finden - sowohl in Bezug auf gewünschte Wirkungen als auch auf Nebenwirkungen^{[19, 20],[21]}.</p>	1b 2b 2b	A
<p>4.2 GEÄNDERT 2020</p> <p>Das Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung, Angst und Delir sollen standardisiert mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden. Dies soll Standard auf allen Intensivstationen sein[22].</p> <p><i>Up-grading: Relevanz</i></p>	4	A
<p>4.3 GEÄNDERT 2020</p> <p>Validierte Scoringsysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Sedierung, der Angst und des Delirs eingesetzt werden [23].</p>	1b	A

Monitoring von Analgesie

Empfehlung	LoE	GoR
<p>4.4 GEPRÜFT 2020</p> <p>Zum Monitoring der individuellen Schmerzsituation sollen ein validierter Selbsteinschätzungsscore und ein validierter Fremdeinschätzungsscore eingesetzt werden[23].</p>	1a	A

Monitoring von Sedierung

Empfehlung	LoE	GoR
4.5 GEPRÜFT 2020 Das Sedierungsziel soll für den individuellen Patienten klar definiert sein und bedarf einer regelmäßigen Adaptation an die veränderliche klinische Situation[24].	1b 1b	A
4.6 Bei intensiv-medizinisch behandelten Patienten soll der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsalgorithmen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien erfolgen[25]. Abstimmung: Verschieben in Hintergrundtext	4b	A
4.7 GEPRÜFT 2020 Sedierungsziel und Sedierungsgrad sollen mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden[26]. <i>Up-grading: Relevanz</i>	5	A
4.8 GEPRÜFT 2020 Es sollen valide und reliable Scores eingesetzt werden wie z.B. die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)[27],[19]. Goldstandard/Referenz in der Evidenz zur Beurteilung von apparativen Sedierungstiefemessverfahren sind die klinischen Messscalen (zB Ramsay, RASS).	1b	A
4.9 GEÄNDERT 2020 Der Stellenwert apparativer Messverfahren kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Ihr ergänzender Einsatz soll jedoch bei sehr tief sedierten (RASS -4/-5) Patienten zur Vermeidung von burst suppression / Übersedierung und bei neuromuskulär blockierten Patienten zur frühzeitigen Erkennung von Untersedierung angestrebt werden.[28],[29],[30]. EEG-basierte Messverfahren sollen bei sehr tief sedierten (RASS -4/-5) Patienten zur Vermeidung von burst suppression / Übersedierung und bei neuromuskulär blockierten Patienten zur frühzeitigen Erkennung von Über- und Untersedierung angestrebt werden[28],[29],[30]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	2b 3b 2a 1a	A
4.10 GEÄNDERT 2020 Bei Patienten mit unklaren Bewusstseinsstörungen (zum Beispiel hypoaktivem Delir) die nicht auf eine antidelirante Medikation ansprechen soll der Ausschluss eines non-konvulsiven Status mittels EEG erfolgen[31]. <i>up-grading: klinische Relevanz/Häufigkeit</i>	2b	A

Monitoring von Delir

Empfehlung	LoE	GoR
4.11 GEÄNDERT 2020 Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden ^{[16],[32],[33],[34]} (z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)).	1b 2b 2b 2b	A
4.12 GEPRÜFT 2020		

Das Ergebnis des Delirmonitorings soll mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden[35],[36].	1a 1b	A
---	----------	---

Monitoring von Stressoren

Empfehlung	LoE	GoR
4.13 GEÄNDERT 2020 Zum Monitoring von Stressoren intensivmedizinisch behandelten Patienten sollte ein validiertes Testverfahren verwendet werden.		

Monitoring von Angst

Empfehlung	LoE	GoR
4.14 GEPRÜFT 2020 Zum Monitoring der Angst an intensivmedizinisch-behandelten Patienten sollte ein validiertes Testverfahren verwendet werden ^[37] . <i>Down-grading: indirectness of evidence</i>	1b	B

Monitoring von Schlaf

Empfehlung	LoE	GoR
4.15 GEÄNDERT 2020 Ein Monitoring des Schlafs intensivmedizinisch-behandelter Patienten sollte erfolgen[38]. Dazu stehen neben apparativen Verfahren auch Selbsteinschätzungsmethoden zur Verfügung.	2b	0

5) Therapeutische Konzepte

a) Nicht-pharmakologisch

Empfehlung	LoE	GoR
5.a.1 GEÄNDERT 2020 Zur Reduktion von Schmerzen und Angst und zur Therapie des Delirs sollen nicht-pharmakologischen Maßnahmen eingesetzt werden. Diese können Einzelmaßnahmen oder ein Bündel von Maßnahmen umfassen. Maßnahmen in Praxisbox	2b 2b 1b 3b 3b 1b	B
5.a.2 Als nicht-pharmakologische Therapieansätze sollte zur Prävention eines Delirs berücksichtigt werden:	2b 2b 1b	B

<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung muskulärer Reserven: Frühmobilisation Physio- und Ergotherapie [39-41] • kognitive Stimulation (u.a. zeitliches Reorientierungsprotokoll[42]) • Verbesserung der Umweltfaktoren (Lärmreduktion[43]/Lichtanpassung) und soziale Deprivation vermeiden[44] 	1b 1b	
---	----------	--

b) Pharmakologisch

Analgesie

Empfehlung	LoE	GoR
5.b.1 GEPRÜFT 2020 Patienten auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten[45].	1b	A
5.b.2 GEPRÜFT 2020 Zur Analgesie sollte bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie[46-49] verwendet werden. <i>down-grading: Ausnahmen</i>	3b 1b 1b 2b	B
5.b.3 GEPRÜFT 2020 In Abhängigkeit von der Schmerzsituation und den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente können alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika eingesetzt werden[50]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	1a	0
5.b.4 GEPRÜFT 2020 Wenn es der Zustand der Patienten ermöglicht (RASS 0/-1, kein Delir), kann auf eine patienten-kontrollierte Bedarfsmedikation umgestellt werden[51]. <i>down-grading: Durchführbarkeit</i>	1a	0
5.b.5 GEPRÜFT 2020 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[51]. <i>down-grading: Durchführbarkeit</i>	1a	B
5.b.6 GEPRÜFT 2020 Die Möglichkeit einer Kombination mit regionalen Analgesieverfahren (insbesondere der epiduralen Analgesie) sollte in das therapeutische Konzept miteinbezogen werden[52]. Die Anlage von regionalen Kathetern und der Beginn der Therapie sollten möglichst früh präoperativ erfolgen. <i>down-grading: individuelle Indikation/Durchführbarkeit</i>	1a	B
5.b.7 GEPRÜFT 2020 Potenziell schmerzende Wundversorgungen sollen nur mit ausreichender analgetischer Abschirmung durchgeführt werden (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Alalgosedierung oder Narkose). <i>up-grading: ethische Gründe</i>	5	A

Sedierung

Empfehlung	LoE	GoR
5.c.1 GEPRÜFT 2020 Bei intensivmedizinischen-behandelten Patienten soll ein RASS von 0 / -1 angestrebt werden.	1b 1b	A
5.c.2 GEÄNDERT 2020 Eine Sedierung soll speziellen, dokumentierten Indikationen vorbehalten sein. Die Indikation zur Sedierung soll regelmäßig überprüft werden.	1b 1b	A
5.c.3 Die Auswahl der Sedativa soll folgende Aspekte berücksichtigen: 1) spezifische Indikation und individuelles Sedierungsziel; 2) die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	5	A
5.c.4 Zur Sedierung von intensivmedizinisch behandelten Patienten sollen gut steuerbare Sedativa bevorzugt eingesetzt werden [53-60].	2b, 1b, 2b, 1a	A

Empfehlungen zu einer moderaten/tiefen Sedierung (Ziel-RASS ≤ -2)

5.d.1 Bei invasiv-beatmeten Patienten soll Propofol (off-label use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung <4mg/kgKörpergewicht/h) erwogen werden[61].	[276] 1a	A
Pharmakokinetik und dynamik bei Auswahl Sedativa berücksichtigen Einzelne Medikamente als Liste(siehe Infobox)		
5.d.2 Die inhalative Sedierung kann bei invasiv-beatmeten Patienten angewandt werden. Dabei sind die inhaltlichen und technischen (Anästhesiegasmessung, Kapnometrie, Messung von Compliance und Totraum, und Anästhesiegasfortleitung) Voraussetzungen zu beachten^{[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68]}. Neue Literatur siehe unten <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	[277]2b [278-283]1b	0
5.d.3 Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS ≤ -2 eingesetzt werden[69]. <i>down-grading: Alternativen</i>	[284] 1a	0
5.d.4 GEPRÜFT 2020 Wenn keine Kontraindikation vorliegt, soll nur bei Patienten mit Ist-RASS ≤ -2 ein täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch erfolgen ^{[70],139} .	1b 1a	A

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

Empfehlung	LoE	GoR
<p>5.e.1 GEÄNDERT 2020 Zur Stressreduzierung und vegetativer Dämpfung intensivmedizinisch-behandelter erwachsener Patienten sollten Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden.[71-73] <i>down-grading: auch nicht-pharmakologische Maßnahmen relevant, Ursachen von Stress reduzieren/behandeln</i></p>	<p>2b 1b 1b</p>	B
<p>5.e.2 GEÄNDERT 2020 Zur symptomorientierten Agitationsbehandlung und Anxiolyse intensivmedizinisch-behandelter Patienten sollte titriert zu einem Ziel-RASS 0/-1 die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen erwogen werden[60]. <i>down-grading: Ursachen der Agitation behandeln, inconsistent evidence, Indikation</i></p>	1a	B
<p>5.e.3 GEÄNDERT 2020 Die Behandlung von psychotischen Symptomen (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen[74].</p>	1a	A
<p>5.e.4 GEÄNDERT 2020 Ein Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten angestrebt werden, wobei medikamentöse[75] und nicht-medikamentöse[76] Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm[43] und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten. <i>down-grading: Durchführbarkeit/Kosten</i></p>	<p>1b 3b 1b</p>	B

Therapie des Delirs

Empfehlung	LoE	GoR
<p>5.f.1 GEPRÜFT 2020 Eine symptomorientierte Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden[77].</p>	1b	A
<p>5.f.2 GEÄNDERT 2020 Wenn nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht erfolgreich sind, sollte die Behandlung produktiv-psychotischer Symptome eines Delirs niedrig dosiert titriert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen[74], <i>down-grading: individuelle Indikation</i></p>	1a	B
<p>5.f.3 GEPRÜFT 2020 Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromem ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten)[78]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i></p>	1b	B
<p>5.f.4 GEPRÜFT 2020 Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden[6]-[79].</p>	<p>1b,1b, 1b</p>	A

Medikamentöse Delirtherapie in Abhängigkeit der Symptomausprägung: **GEPRÜFT 2020**

- Agitation: bei fluktuierender Symptomatik Medikamente mit kurzer kontext-sensitiver Halbwertszeit (z.B. Propofol oder kurzwirksame Benzodiazepine), add on: Alpha-2-Agonisten
- im Alkoholentzugsdelir⁸⁰: langwirksame Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Lorazepam)
- Vegetative Symptomatik: Alpha-2-Agonisten, ggf. Betablocker
- Produktiv-psychotische Symptome: Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin

Entwöhnung von der Beatmung

Empfehlung	LoE	GoR
5.g.1 GEPRÜFT 2020 Weaning soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen, um die Komplikationen der Beatmung zu vermeiden, das Outcome zu verbessern und die intensivstationäre Behandlung zu verkürzen[81];[7].	1b 1b	A
5.g.2 GEPRÜFT 2020 Für das Weaning soll ein Weaningprotokoll in Kombination mit einem Sedierungsprotokoll (Sedierung gemäß S3-LL) angewendet werden.	1b 1b	A

6) Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin

Empfehlung GEPRÜFT 2020	LoE	GoR
6.1 Vor der Anwendung regionaler Analgesieverfahren sollte für jeden einzelnen Patienten eine kritische und individuelle Risiko-Nutzen- Abwägung erfolgen, die täglich zu überprüfen ist. up-grading: Sicherheit	5	B
6.2 Die epidurale Katheteranalgesie mit Lokalanästhetikum soll bevorzugt eingesetzt werden, da sie im Vergleich zur intravenösen Opiattherapie zu einer Verbesserung der perioperativen Analgesie mit geringerer systemischen Opiattherapie führt ^{358,359} sowie eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bewirken kann ³⁶⁰ .	1a 1b 1a 1a	A
6.3 Die epidurale Katheteranalgesie sollte entweder mit einem Lokalanästhetikum allein oder in Kombination mit einem Opioid erfolgen, da diese der alleinigen epiduralen Opioidgabe in der Schmerztherapie überlegen ist ²³⁶ .	1a	B
6.4 Die technische Durchführung von rückenmarksnahen Regionalverfahren sollte atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist das Verfahren abzubrechen und der Patient bzgl. möglicher Komplikationen intensiv zu überwachen ⁷⁸ . up-grading: Sicherheit, Relevanz	5	B
6.5 Zur Vermeidung bzw. frühzeitigen Erkennung neurologischer Komplikationen soll insbesondere zur Ermöglichung einer neurologischen Verlaufskontrolle der Sedierungsgrad bei/nach Anlage, innerhalb der ersten 24 Stunden 8- stündlich und dann mindestens 1 x täglich einem RASS von 0/-1 entsprechen ⁷⁸ . up-grading: Sicherheit, Relevanz	5	A

6.6 Bei der Anwendung von rückenmarksnahen Regionalverfahren und bestehender Therapie mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenfunktionshemmern sollen die Zeitintervalle zur Verabreichung antithrombotischer Substanzen entsprechend den Empfehlungen der DGAI eingehalten werden ^{361,362} . up-grading: Sicherheit, Relevanz	5	A
6.7 Zur Durchführung einer optimierten Schmerztherapie und zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen soll eine tägliche Visite (Überwachung des Katheters auf Dislokationen, Blutungen und Infektionszeichen sowie ggf. Verbandswechsel) und Qualitätskontrolle mit Dosisanpassung an die jeweiligen Erfordernisse durchgeführt werden ^{363,364} . up-grading: Sicherheit, Relevanz	2a	A
6.8 GEÄNDERT 2020 Zur Verhinderung infektiologischer Komplikationen sollte neben der täglichen Überprüfung auf lokale oder epidurale Infektionszeichen eine kritische Indikations-Überprüfung und bei fehlender Indikation eine zeitnahe Katheter-Entfernung erfolgen.	2b	B
6.9 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 rückenmarknahes Regionalverfahren zur Anwendung kommen. up-grading: Sicherheit, Relevanz	5	A
6.10 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 ³⁶⁵ . up-grading: Sicherheit, Relevanz	4	B

7) Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin

Empfehlung	LoE	GoR
7.1 GEÄNDERT 2020 Muskelrelaxantien sollen nur in Einzelfällen auf der Intensivstation eingesetzt werden. <i>up-grading: Sicherheit</i>	5	A
7.2 GEPRÜFT 2020 Wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden, soll eine adäquate Analgesie und Sedierung sichergestellt sein[82]. <i>up-grading: Sicherheit</i>	5	A
7.3 GEPRÜFT 2020 Die Sedierungstiefe und die neuromuskuläre Blockade, falls diese überhaupt erforderlich ist, sollen engmaschig kontrolliert werden[83]. <i>up-grading: klinische Relevanz, Sicherheit</i>	2b	A

8) Intra- und Interhospitaltransporte

Empfehlung	LoE	GoR
<p>8.1 GEPRÜFT 2020 Bei Inter- und Intrahospitaltransporten sollten Analgetika und Sedativa mitgeführt[84, 85] und bedarfsadaptiert eingesetzt werden[86]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i></p>	<p>5 5 2b</p>	B

B. Spezielle Patientengruppen

1) Schwangerschaft und Stillzeit

Empfehlung	LoE	GoR
<p>B1.1 GEPRÜFT 2020 Die Pharmakotherapie akuter Schmerzen bei Schwangeren und Stillenden soll die Wirkungen auf das ungeborene Kind/muttermilch-ernährte Kind berücksichtigen. <i>up-grading: klinische Relevanz</i></p>	5	A
<p>B1.2 GEÄNDERT 2020 Werden Frauen nach der Geburt intensivmedizinisch betreut, soll (bis zum 7. Tag postpartum) auf Medikamente, die eine bekannte relaxierende Nebenwirkung auf den Uterus haben, zum Schutz vor einer Atonie verzichtet werden[87].</p>	[396] 1a	A

Schwangerschaft

Empfehlung	LoE	GoR
<p>B1.4 GEÄNDERT 2020 Zur Analgesie in der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl (Stufe I) intensivmedizinisch-behandelter Patientinnen Diclofenac bis zur 27+0 SSW verwendet werden und ist nach der 27+0 SSW zu meiden[88, 89]. In der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl unter den Stufe-I Analgetika Paracetamol gegeben werden^{[90], [91], [92], [93], [94]}. Mittel der zweiten Wahl kann ASS bis zur 27+0 SSW sein. <i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p>	<p>[402]2b [402]3b [403-406]4</p>	0
<p>B1.3 GEPRÜFT 2020 Bei gegebener Indikation können Opiode in jeder Phase der Schwangerschaft (unter adäquater Überwachung es ungeborenen Kindes) gegeben werden[95-97]. <i>up-grading: Sicherheit trotz fehlende Evidenz</i></p>	<p>[398]1b [399]4 [400]4</p>	0
<p>B1.5 Sedativa sollten bei Schwangeren nur bei zwingender Indikation angewendet werden. <i>up-grading: Sicherheit</i></p> <p>redaktionell im Text: Hinweis: es gelten die gleichen Indikationen zur Sedierung wie bei Erwachsenen ohne Besonderheiten</p>	5	B

Stillzeit

Empfehlung	LoE	GoR
<p>B1.6 GEPRÜFT 2020 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. <i>up-grading: Sicherheit</i></p> <p><i>Präferenz für Medikation, die Stillen ermöglicht</i> <i>Miteinbeziehen der Neonatologen</i></p>	5	A
<p>B1.7 GEÄNDERT 2020 Bei stillenden Patientinnen sollte – ggf. in fachlicher Rücksprache mit einem Pädiater oder Toxikologen individuell 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.</p>	5	B
<p>B1.8 GEPRÜFT 2020 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. <i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i></p>	5	B
<p>B1.7 GEÄNDERT 2020 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[98-101]. <i>down-grading: Sicherheit, individuelle Indikation</i></p>	[435-438] 2b, 3b	0

2) Sterbende Patienten

Empfehlung	LoE	GoR
<p>B2.1 GEÄNDERT 2020 Sterbende Patienten sollen eine palliative Versorgung gemäß Leitlinie (S3-Leitlinie Palliativmedizin) erhalten. Im Rahmen dessen sollen die Bedürfnisse der Angehörigen verstärkt berücksichtigt und in die Versorgung integriert werden. <i>up-grading: ethische Relevanz</i></p>	5	A
<p>B2.2 GEÄNDERT 2020 Sterbende Patienten sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch nach Scores behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Beschleunigung des Sterbeprozesses führt[102, 103]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i></p>	[451]2b [452]2a	A
<p>B2.3 GEPRÜFT 2020 Neuromuskulär blockierender Medikamente sollen bei sterbenden Patienten nicht angewendet werden, da das klinische Befinden des Patienten dann nur eingeschränkt zu beurteilen ist. <i>up-grading: klinische Relevanz</i> <i>im Hintergrund: Beispiel Strecksynergismen</i></p>	5	A

3) Brandverletzte Patienten

Empfehlung	LoE	GoR
B3.1 GEÄNDERT 2020 Zur Schmerztherapie von Verbrennungspatienten soll ein multimodales Konzept bestehend aus Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Methoden durchgeführt werden[104].	[456]2a	A
B3.2 GEPRÜFT 2020 Die kontinuierliche intravenöse Gabe von Lidocain zur Analgesie bei Verbrennungspatienten soll nicht erfolgen[105].	[457]1a	A
B3.3 GEPRÜFT 2020 Die Gabe von Co-Analgetika wie Gabapentin kann bei Erwachsenen Brandverletzten zusätzlich zur Gabe von Opioiden erfolgen[106].	[458]3b	0
B3.4 GEPRÜFT 2020 Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie[107]-[108] und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs[109] bei Brandverletzten verwendet werden.	[459]1b [460]1b [461]4	B
B3.5 GEPRÜFT 2020 Alpha 2-Agonisten sollten zur Sedierung von Brandverletzten verwendet werden und sind vorteilhafter gegenüber anderen Pharmaka, z.B. Benzodiazepinen[110]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	[462]1a	B
B3.6 GEÄNDERT 2020 Topische Gabe von Lidocain in verschiedenen Präparationen kann zur Schmerzlinderung bei Verbandswechseln[111] und bei Hauttransplantationen (dort auch mittels Infiltrationen) eingesetzt werden. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	[463]1b	0
B3.7 GEPRÜFT 2020 Virtuelle Realität (VR) sollte zusätzlich zur pharmakologischen Therapie von Schmerz und Angst und zur Physiotherapie als non-pharmakologisches Adjuvans verwendet werden[112]. <i>down-grading: Verfügbarkeit</i>	[464]1a	B
B3.8 NEU 2020 Periphere RA Verfahren können fallbezogen verwendet werden.	5	0

a. Das brandverletzte Kind

Empfehlung	LoE	GoR
B3a.1 GEPRÜFT 2020 Zur Analgesie und Sedierung für Verbandswechsel brandverletzter Kinder sollen standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme eingesetzt werden[113]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	[493]5	A
B3a.2 GEÄNDERT 2020 Für den Prozedurenschmerz sollten (Es-)/Ketamin und/oder Remifentanil bevorzugt eingesetzt werden[114].	[494]2b	B
B3a.22 GEPRÜFT 2020 Nicht-pharmakologische Verfahren (Massage in nicht verbrannten Arealen, Hypnose, virtuelle Realität) in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich	[495]1b [496]1b	B

zu einer reinen Opioidanalgesie Schmerzscores und sollten bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden[115-117]. <i>down-grading: Verfügbarkeit</i>	[497]1b	
B3a.3 GEÄNDERT 2020 Zur prozeduralen Sedierung zum Verbandswechsel brandverletzter Kinder kann Dexmedetomidin und/oder Remifentanyl verwendet werden[118]. <i>down-grading: off-label-use</i>	[498]1b	0

4) Polytraumatisierte Patienten

Empfehlung	LoE	GoR
B4.1 GEPRÜFT 2020 Bei polytraumatisierten Patienten kann Ketamin/Esketamin in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol für Kurzeingriffe benutzt werden.	5	0
B4.2 GEPRÜFT 2020 Etomidate sollte nicht mehr für eine prozedurale Sedierung bei polytraumatisierten Patienten verwendet werden[119]. [120]. [121]. [122]. [123]. <i>up-grading: Inkonsistente Evidenz</i>	[477]3b [478]1b [479]2b [480]1a [481]1a	B

5) Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck

Empfehlung	LoE	GoR
B5.1 GEPRÜFT 2020 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[124].	[495]1a	A
B5.2 GEPRÜFT 2020 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[125].	[496]1a	A
B5.3 GEPRÜFT 2020 Ketamin-Razemat sollte bei kontrollierter Beatmung (paCO ₂ konstant) und additiver Sedierung mit GABA-Rezeptor-Agonisten (Unterdrückung der exzitatorischen Komponente) auch bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension erwogen werden[126, 127]. <i>down-grading: off-label-use</i>	[497]1a [498]1a	B
B5.4 GEPRÜFT 2020 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[126, 127]. <i>down-grading: off-label-use, individuelle Indikationsstellung</i>	[497]1a [498]1a	B
B5.5		

Ein S(+)-Ketamin/Methohexital-basiertes oder ein Fentanyl/Methohexital-basiertes Sedierungs-Regime können bei mechanisch beatmeten Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension eingesetzt werden [128],[129]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	[336]2b [337]2b	0
B5.6 GEPRÜFT 2020 Eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden (Remifentanyl, Sufentanyl, Fentanyl, Morphin) sollte bei Patienten mit intrakranieller Hypertension stets unter Kontrolle des MAP erfolgen[129],[130],[128].	[332]2b [499]2b [331]2b	B
B5.7 GEPRÜFT 2020 Auf Grund der günstigen Pharmakokinetik und der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit sollte Remifentanyl im Vergleich mit anderen Opioiden vorrangig zur Analgosedierung von Neurointensivpatienten verwendet werden, sofern die Analgosedierung als kurzfristig erforderlich eingeschätzt wird (maximal 72 Stunden)[126, 131-134]	[213]2b [303]2a [497]2a [500]2a [501]2b	B
B5.8 GEPRÜFT 2020 Bolusgaben von Opioiden sollten möglichst vermieden werden und nur in Ausnahmen unter MAP- und ICP-Kontrolle gegeben werden[135]. <i>down-grading: Steuerungsproblem</i>	[502]1a	B
B5.9 GEPRÜFT 2020 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[135]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	[502]1a	B
B5.10 GEPRÜFT 2020 Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie zur Prophylaxe einer intrakraniellen Hypertension soll bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht erfolgen[125, 136, 137].	[496]1a [503]1b [504]1b	A
B5.11 GEPRÜFT 2020 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[125, 138-140]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	[496]1a [505]1a [506]1b [507]1b	B

6) Kardiochirurgische Patienten

Empfehlung	LoE	GoR
B6.1 GEPRÜFT 2020 Bei kardiochirurgischen sollten zur Analgesie additiv zur Sedierung kurz-wirksame Opioid-Analgetika wie beispielsweise Remifentanyl[141] [142] verwendet werden. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	[508]1b [509]1b	B
B6.2 GEPRÜFT 2020 Bei wachen, adäquaten kardiochirurgischen Patienten sollte eine „Patient-Controlled-Analgesia“ einer „Nurse-Controlled-Analgesia“ vorgezogen werden[143]. <i>down-grading: kleine Studien</i>	[510]1a	B

7) Patienten mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren

Empfehlung	LoE	GoR
B7.1 GEPRÜFT 2020 Besonders unter der Anwendung extrakorporaler Herz- und Lungenersatzverfahren soll ein zielgesteuerter Wachheitsgrad durch regelmäßiges klinisches Monitoring und kontinuierliche Dosisanpassung an den Sedierungsbedarf erreicht werden. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	5	A
B7.2 GEÄNDERT 2020 Der Ziel-RASS an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren sollte in der Risiko-Nutzen-Bewertung folgende Faktoren berücksichtigen: Patienten an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren haben etliche Risikofaktoren für das Auftreten einer PTSD[144], ein höherer Grad an Wachheit ist mit der Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an physiotherapeutischen Übungen verbunden[145] und ein Ziel-RASS = 0 ist in einem in der Therapie erfahrenen Behandlungsteam sicher durchführbar[146-150].	[525]3b [526]4 [527]2b [528]4 [529]2b [530]3b [531]3b	B

C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern

Empfehlung	LoE	GoR
C.1 GEÄNDERT 2020 Das Management von Analgesie, Sedierung und Delir auch bei Kindern soll protokollbasiert erfolgen gemäß dem Ansatz Ziel definieren – messen – behandeln.	5	A

1) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf bei Kindern

a) Analgesie-Monitoring

Empfehlung	LoE	GoR
C.1.a.1 GEPRÜFT 2020 Altersgemäße, validierte Scoringssysteme sollen bei Kindern zur Therapiesteuerung und Überwachung von Analgesie, Sedierung und Delir eingesetzt werden[151].	[539]1a	A
C.1.a.2 GEPRÜFT 2020 In der pädiatrischen Intensivmedizin sollen patientenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung, Angst und Delir mit individueller patientenspezifischer Festlegung von Therapiezielen angewendet werden. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	5	A
C.1.a.3 GEPRÜFT 2020 Kinder sollen nach Möglichkeit ihre Schmerzen selbst einschätzen[152]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	[540]2b	A
C.1.a.4 GEPRÜFT 2020 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[153]:[154].	[541]1b [542]1b	A

C.1.a.5 GEPRÜFT 2020 Für Kinder etwa ab dem 4. Lebensjahr soll zur Selbsteinschätzung am besten die Faces Pain Scale - Revised[155] verwendet werden. Ab dem Schulalter ist auch der alternative Einsatz numerischer Rating-Skalen oder visueller Analog-Skalen möglich.	[543]1b	A
C.1.a.6 GEÄNDERT 2020 Die Comfort-B Scale, die kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUSS) oder der FLACC Score 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[156],[157].	[544]1b [545]1b	A
C.1.a.7 GEPRÜFT 2020 Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung des akuten postoperativen Schmerzes bei beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von etwa 4 Jahren verwendet werden[157].	[545]1b	A
C.1.a.8 GEÄNDERT 2020 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, INRS) verwendet werden[158, 159]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[546]2b [547]2b	A
C.1.a.9 GEPRÜFT 2020 Eine Evidenz-basierte Empfehlung für eine bestimmte neonatale "Schmerz"-Skala kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Bei prolongierten Schmerzzuständen <i>können</i> z.B. die COMFORTneo scale oder die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) angewandt werden[157, 160]. <i>down-grading: fehlende Evidenz</i>	[545]1b [548]2b	0
C.1.a.10 GEÄNDERT 2020 Die Möglichkeit eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollte</i> nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden[161]. Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Opioid-Entzuges <i>können</i> im Neugeborenenalter der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen die SOS-PD (2018) [162] oder das WAT-1[163] eingesetzt werden. <i>down-grading: individuelles Risiko</i>	[549]1a [550]2b [551]1b	B

b) Monitoring der Sedierung

Empfehlung	LoE	GoR
C.1.b.1 GEÄNDERT 2020 Die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) oder die COMFORTneo scale sollen für die Beurteilung von Sedierungstiefe bei Früh- und Reifgeborenen verwendet werden[160, 164-169].	[548]2b [570]1b [576]1b [582]1b [583]2b [584]2b [585]2b	A
C.1.b.2 GEPRÜFT 2020 Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern verwendet werden[170].	[577]1b	A

C.1.b.3 GEÄNDERT 2020 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-PD oder das WAT-1 eingesetzt werden[161-163].	[549]1a [550]2b [551]1b	B
--	-------------------------------	----------

c) Monitoring des Delirs

Empfehlung	LoE	GoR
C.1.c.1 GEÄNDERT 2020 Es <i>soll</i> ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validierten, pädiatrischen Delir-Score (z.B. pCAM-ICU, SOS-PD, CAP-D oder PAED-Scale) durchgeführt werden[171-173].	[590]1b [591]1b [592]1b	A

2) Therapeutische Konzepte bei Kindern

a) Analgesie

Empfehlung	LoE	GoR
C.2.a.1 GEPRÜFT 2020 Kritisch kranke Kinder auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten, unabhängig von der Notwendigkeit einer Sedierung[174]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[365]2a	A
C.2.a.2 GEPRÜFT 2020 Die kontinuierliche intravenöse Infusion eines Opioids sollte auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation bei starken Schmerzen angewendet werden[175],[176].	[598-599]2b	B
C.2.a.3 GEÄNDERT 2020 Zur Vermeidung eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollten</i> Opioide nach kontinuierlicher Therapie nach Möglichkeit ausgeschlichen werden und durch A2A ergänzt werden. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz und praktische Erfahrung</i>	5	B
C.2.a.4 GEPRÜFT 2020 Bei starken Schmerzen soll bei älteren Kindern eine Schmerzbekämpfung mittels eines Opioides in Kombination mit einem Nichtopioid erfolgen[177],[178],[179],[180].	[600-603]1b	A
C.2.a.5 GEPRÜFT 2020 Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sollten bei der analgetischen Therapie berücksichtigt werden[181].	[604]2b	B
C.2.a.6 GEPRÜFT 2020 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[182].	[605]4	0

<p>C.2.a.7 GEPRÜFT 2020 Zusätzliche Maßnahmen zur Schmerzreduktion sollen bei akuten, prozeduralen Schmerzen des Neugeborenen erwogen werden, wie die Gabe von oralen Zuckern (z.B. Glukose oder Saccharose), sowie der Einsatz nicht-pharmakologischer Maßnahmen (nicht-nutritives Saugen, Stillen, Facilitated tucking, Känguruhpflege, etc.) [183][184].</p>	[564]1a [606]1b	A
---	--------------------	----------

b) nicht-pharmakologische Therapie

Empfehlung	LoE	GoR
<p>C.2.b.1 GEÄNDERT 2020 Bei Kindern sollte auf jeden korrigierbaren Umgebungsfaktor (z. Bsp. Lärmausschaltung durch Musik) geachtet werden und eine fürsorgliche Behandlung gewährleistet sein[185]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i></p>	[621]4	B
<p>C.2.b.2 GEPRÜFT 2020 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[186]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i></p>	[608]5	B

c) Sedierung

Empfehlung	LoE	GoR
<p>C.2.c.1 GEPRÜFT 2020 Bei Notwendigkeit einer Dauersedierung <i>sollte</i> eine sorgfältige Titration auf die niedrigst mögliche Dosis erfolgen an Hand von regelmäßig erhobenen Scores. Ein Sedierungskonzept, das in randomisierten kontrollierten Studien geprüft wurde, liegt im Kindesalter nicht vor[187, 188]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i></p>	[636]1a [637]5	B
<p>C.2.c.2 GEPRÜFT 2020 Midazolam kann zur Sedierung älterer, kritisch kranker Kinder verwendet werden, die einer intravenösen Sedierung bedürfen. Diese kann kontinuierlich verabreicht werden[189].</p>	[638]4	0
<p>C.2.c.3 GEÄNDERT 2020 Zur Sedierung von pädiatrischen ICU-Patienten <i>sollte</i> die kontinuierliche intravenöse Applikation von Alpha2-Agonisten (Clonidin oder Dexmedetomidin) zur vegetativen Dämpfung adjuvant oder alternativ zur Sedierung mit Midazolam erwogen werden[149],[190-193]. <i>down-grading: off-label-use</i></p>	[149]1b [639]1b [640]1b [641]1b [642]2b	B
<p>C.2.c.4 Tägliche Sedierungspausen können bei Säuglingen und Kleinkindern erwogen werden, um eine Übersedierung zu vermeiden[190, 194]. down-grading: individuelle Indikation</p>	[718]2b [719]1b	0
<p>C.2.c.5 GEPRÜFT 2020 Bei älteren, kritisch kranken Kindern sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden[195].</p>	[644]1b	B

<i>down-grading: individuelle Indikation</i>		
C.2.c.6 GEPRÜFT 2020 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[196].	[645]1a	A
C.2.c.7 GEPRÜFT 2020 Wenn im Einzelfall bei Neonaten eine Sedierung notwendig ist, sollte bevorzugt Morphin gegenüber Midazolam eingesetzt werden[197]. <i>down-grading: nicht ausreichende Evidenz in diesem Punkt des Reviews</i>	[722]1a	B
C.2.c.8 GEPRÜFT 2020 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[198-204] und einer Verlängerung der Beatmungsdauer.	[647-653]2a 5 1a 2a 1a 5	B
C.2.c.9 GEPRÜFT 2020 Zur Vermeidung eines Sedativa-Entzugssyndroms <i>sollten</i> diese Medikamente nach kontinuierlicher Therapie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (lange Sedativgaben,...) , spezifisch ausgeschlichen werden und additiv A2A eingesetzt werden.	5	B

d) Delirtherapie

Empfehlung	LoE	GoR
C.2.d.1 GEPRÜFT 2020 Die Therapie des Delirs bei Kindern sollte symptomorientiert erfolgen und eine Differentialdiagnostik zu kausalen Ursachen beinhalten [205],[206],[207]. Die Therapie sollte nicht-pharmakologisch und mit psychosozialen Interventionen erfolgen. Up-grade: klinische Relevanz Medikamentös sollten A2A und Levomepromazin zum Einsatz kommen.	[670]4 [671]4 [594]3b	B B B

D. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patienten

1) Monitoring und Comprehensive Geriatric Assessment

Empfehlung	LoE	GoR
D1.1 GEPRÜFT 2020 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[33, 34, 208]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[491]2b [151]2b [152]2b	A
D1.2 GEÄNDERT 2020 Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz kann die "BESD" (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) (alternativ ZOPA) zur Schmerzeinschätzung eingesetzt werden[209, 210]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	[677]2b [678]2b	0
D1.3 GEPRÜFT 2020 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[211].	[756]1b	A

2) Therapeutische Konzepte

Empfehlung	LoE	GoR
D2.4 Prophylaktisch sollte bei geriatrischen Patienten mit weiteren Risikofaktoren für ein Delir niedrig dosiertes Haloperidol oder Rivastigmin eingesetzt werden[212]-[213]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i> redaktionell in den Text	[36]1b [757]1b	B
D2.2 Prophylaktisch sollte bei geriatrischen Patienten zur Prävention eines Delirs nachts Melatonin eingesetzt werden[75]. <i>down-grading: Verfügbarkeit</i> redaktionell in den Text <i>Fließtext: Einzelfallentscheidungen, die nicht für generelle Empfehlung reichen</i>	[60]1b	B
D2.1 NEU 2020 nicht-pharmakologische Prävention und Therapie soll bei älteren Patienten vorrangig sein.		
D2.3 GEPRÜFT 2020 Benzodiazepine sollen bei älteren Patienten nur nach strenger Indikationsprüfung zur Sedierung verwendet und auch nur titriert nach Ziel-RASS verwendet werden[214]. Problem: Abschätzung hypoaktive Delirien	[682]1b	A

D2.4 GEPRÜFT 2020 Anticholinerge Medikamente sollen auf Grund Ihres hohen Delir-Risikos bei älteren Patienten gemieden werden[215].	[759]1a	A
---	---------	----------

E. Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie

Empfehlung	LoE	GoR
E.1 GEPRÜFT 2020 Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auf der Intensivstation sollen Leitlinien konform erfolgen und einer Qualitätssicherung unterliegen [216].	[11]1a	A
E.2 GEÄNDERT 2020 Unter der Voraussetzung, dass das Intensivpflegepersonal (Fachpflegestandard) spezielle und qualifizierte Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten vorweist, kann die zielorientierte Steuerung der Analgesie und Sedierung (mittels einer Spritzenpumpe) nach vorgegebenen Protokollen und ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal erfolgen[55, 217, 218]. <i>down-grading: individuelle klinische Gegebenheiten</i>	[251]1b [691]1b [692]3b	0
E.3 GEÄNDERT 2020 Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, sollen leitlinienbasierte klinikinterne Standards zur Analgesie, Sedierung und Delirtherapie (einschließlich der Anwendung von Sedierungsprotokollen) implementiert werden [7, 219].	[32]1b [131]2b	A
E.4 GEPRÜFT 2020 Zur konsequenten Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards soll eine regelmäßige Schulung des Personals in deren Anwendung erfolgen[220-222].	[693]2b [694]1b [695]1a	A

8 Literaturverzeichnis

References

1. Rosenthal, M., et al., *Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II*. J Crit Care, 2020. **59**: p. 124-129.
2. Ahmed, S., B. Leurent, and E.L. Sampson, *Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis*. Age Ageing, 2014. **43**(3): p. 326-33.
3. Pandharipande, P.P., et al., *Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R38.
4. Pandharipande, P., et al., *Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients*. Anesthesiology, 2006. **104**(1): p. 21-6.
5. Pandharipande, P., et al., *Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients*. J Trauma, 2008. **65**(1): p. 34-41.
6. Riker, R.R., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial*. Jama, 2009. **301**(5): p. 489-99.
7. Girard, T.D., et al., *Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9607): p. 126-34.
8. Shehabi, Y., et al., *Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study*. Intensive Care Med, 2013. **39**(5): p. 910-8.
9. *Impact of oversedation prevention in ventilated critically ill patients: a randomized trial-the AWARE study*. Ann Intensive Care, 2018. **8**(1): p. 93.
10. Wade, D., et al., *Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review*. Minerva Anestesiol, 2013. **79**(8): p. 944-63.
11. Wilcox, M.E., et al., *Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions*. Crit Care Med, 2013. **41**(9 Suppl 1): p. S81-98.
12. Pisani, M.A., et al., *Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 177-83.
13. Pisani, M.A., et al., *Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1629-34.
14. Van Rompaey, B., et al., *Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R77.
15. Ely, E.W., et al., *Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 112-7.
16. Ely, E.W., et al., *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1753-62.
17. Girard, T.D., et al., *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness*. Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1513-20.
18. Pandharipande, P.P., et al., *Long-term cognitive impairment after critical illness*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1306-16.
19. Ely, E.W., et al., *Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)*. Jama, 2003. **289**(22): p. 2983-91.

20. Brodner, G. and H. van Aken, *Does the choice of anaesthetic technique influence outcome?* Eur J Anaesthesiol, 1998. **15**(6): p. 740-7.
21. Tsui, S.L., et al., *An audit of the safety of an acute pain service.* Anaesthesia, 1997. **52**(11): p. 1042-7.
22. DIVS, *S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen.* 2007, AWMF.
23. Chanques, G., et al., *Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit.* Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1691-9.
24. Kress, J.P., et al., *Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation.* N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1471-7.
25. Girard, F., et al., *The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion.* Anesth Analg, 2004. **99**(2): p. 573-7, table of contents.
26. Martin, J., et al., *S2-Leitlinien zur sedierenden und analgetischen Therapie im Rahmen der Intensivmedizin.* Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2005. **Suppl. Nr. 1**: p. 1-20.
27. Sessler, C.N., et al., *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(10): p. 1338-44.
28. Hernández-Gancedo, C., et al., *Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales.* Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(8): p. 649-53.
29. Arbour, C. and C. Gelinas, *Setting goals for pain management when using a behavioral scale: example with the critical-care pain observation tool.* Crit Care Nurse, 2011. **31**(6): p. 66-8.
30. LeBlanc, J.M., J.F. Dasta, and S.L. Kane-Gill, *Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU.* Ann Pharmacother, 2006. **40**(3): p. 490-500.
31. Swisher, C.B., et al., *Baseline EEG Pattern on Continuous ICU EEG Monitoring and Incidence of Seizures.* J Clin Neurophysiol, 2014.
32. Balas, M.C., et al., *Delirium in older patients in surgical intensive care units.* J Nurs Scholarsh, 2007. **39**(2): p. 147-54.
33. Peterson, J.F., et al., *Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients.* J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(3): p. 479-84.
34. Lütz A, H.A., 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?* Crit Care Med, 2009. **in press**.
35. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit.* Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
36. Vasilevskis, E.E., et al., *Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010.* J Am Geriatr Soc, 2011. **59 Suppl 2**: p. S249-55.
37. Chlan, L.L., 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, 2013. **309**(22): p. 2335-44.
38. Schenck, C.H. and M.W. Mahowald, *Injurious sleep behavior disorders (parasomnias) affecting patients on intensive care units.* Intensive Care Med, 1991. **17**(4): p. 219-24.
39. Schweickert, W.D., et al., *Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **373**(9678): p. 1874-82.
40. Inouye, S.K., et al., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients.* N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 669-76.

41. Needham, D.M., et al., *Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project*. Arch Phys Med Rehabil, 2010. **91**(4): p. 536-42.
42. Colombo, R., et al., *A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study*. Minerva Anesthesiol, 2012. **78**(9): p. 1026-33.
43. Van Rompaey, B., et al., *The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients*. Crit Care, 2012. **16**(3): p. R73.
44. Khalifezadeh, A., et al., *Reviewing the effect of nursing interventions on delirious patients admitted to intensive care unit of neurosurgery ward in Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences*. Iran J Nurs Midwifery Res, 2011. **16**(1): p. 106-12.
45. Richman, P.S., et al., *Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination*. Crit Care Med, 2006. **34**(5): p. 1395-401.
46. But, A.K., et al., *The effects of single-dose tramadol on post-operative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(5): p. 601-6.
47. Carrer, S., et al., *Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanil + morphine*. Minerva Anesthesiol, 2007. **73**(6): p. 327-32.
48. Machata, A.M., et al., *Remifentanil for tracheal tube tolerance: a case control study*. Anaesthesia, 2007. **62**(8): p. 796-801.
49. Memis, D., et al., *Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit*. J Crit Care, 2010. **25**(3): p. 458-62.
50. Bell, R.F., et al., *Perioperative ketamine for acute postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004603.
51. Hudcova, J., et al., *Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. Cd003348.
52. Popping, D.M., et al., *Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis*. Arch Surg, 2008. **143**(10): p. 990-9; discussion 1000.
53. Arabi, Y., et al., *Changing sedation practices in the intensive care unit--protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork*. Middle East J Anesthesiol, 2007. **19**(2): p. 429-47.
54. Arias-Rivera, S., et al., *Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome*. Crit Care Med, 2008. **36**(7): p. 2054-60.
55. Quenot, J.P., et al., *Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia*. Crit Care Med, 2007. **35**(9): p. 2031-6.
56. Robinson, B.R., et al., *An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay*. J Trauma, 2008. **65**(3): p. 517-26.
57. Bucknall, T.K., E. Manias, and J.J. Presneill, *A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit*. Crit Care Med, 2008. **36**(5): p. 1444-50.
58. DuBose, J.J., et al., *Measurable outcomes of quality improvement in the trauma intensive care unit: the impact of a daily quality rounding checklist*. J Trauma, 2008. **64**(1): p. 22-7; discussion 27-9.
59. Marshall, J., C.A. Finn, and A.C. Theodore, *Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay*. Crit Care Med, 2008. **36**(2): p. 427-33.

60. Ho, K.M. and J.Y. Ng, *The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis*. Intensive Care Med, 2008. **34**(11): p. 1969-79.
61. Fraser, G.L., et al., *Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Crit Care Med, 2013. **41**(9 Suppl 1): p. S30-8.
62. Kong, K.L., *Inhalational anesthetics in the intensive care unit*. Crit Care Clin, 1995. **11**(4): p. 887-902.
63. Millane TA, B.E., Grounds RM, *Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit a crossover study*. Anaesthesia, 1992. **47**: p. 768-774.
64. Spencer, E.M. and S.M. Willatts, *Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety*. Intensive Care Med, 1992. **18**(7): p. 415-21.
65. Bedi, A., et al., *Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care*. Crit Care Med, 2003. **31**(10): p. 2470-7.
66. Meiser A, L.H., *Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2005. **19**: p. 523-538.
67. Sackey PV, M.C., Granath F, Radell PJ *Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device*. Crit Care Med, 2004. **32**: p. 2241-2246.
68. Hanafy, *Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting*. Egyptian Journal of Anaesthesia, 2005. **21**: p. 237-242.
69. Walder, B., et al., *A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review*. Anesth Analg, 2001. **92**(4): p. 975-83.
70. Mehta, S., et al., *Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial*. Jama, 2012. **308**(19): p. 1985-92.
71. Jakob, S.M., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials*. Jama, 2012. **307**(11): p. 1151-60.
72. Triltsch, A.E., et al., *Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study*. Crit Care Med, 2002. **30**(5): p. 1007-14.
73. Ruokonen, E., et al., *Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation*. Intensive Care Med, 2009. **35**(2): p. 282-90.
74. Wang, H.R., Y.S. Woo, and W.M. Bahk, *Atypical antipsychotics in the treatment of delirium*. Psychiatry Clin Neurosci, 2013. **67**(5): p. 323-31.
75. Hatta, K., et al., *Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(4): p. 397-403.
76. Gabor, J.Y., et al., *Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(5): p. 708-15.
77. Girard, T.D., P.P. Pandharipande, and E.W. Ely, *Delirium in the intensive care unit*. Crit Care, 2008. **12** Suppl 3: p. S3.
78. Spies, C.D., et al., *Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial*. Crit Care Med, 1996. **24**(3): p. 414-22.
79. Girard, T.D., et al., *Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial*. Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 428-37.

80. Loneragan, E., J. Luxenberg, and A. Areosa Sastre, *Benzodiazepines for delirium*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd006379.
81. Ely, E.W., et al., *Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously*. N Engl J Med, 1996. **335**(25): p. 1864-9.
82. Piriypatsom, A., et al., *Sedation and paralysis*. Respir Care, 2013. **58**(6): p. 1024-37.
83. Dieye, E., et al., *Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study*. Ann Intensive Care, 2014. **4**(1): p. 3.
84. Warren, J., et al., *Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients*. Crit Care Med, 2004. **32**(1): p. 256-62.
85. Dunn, M.J., C.L. Gwinnutt, and A.J. Gray, *Critical care in the emergency department: patient transfer*. Emerg Med J, 2007. **24**(1): p. 40-4.
86. Heegaard, W., et al., *Bispectral index monitoring in helicopter emergency medical services patients*. Prehosp Emerg Care, 2009. **13**(2): p. 193-7.
87. Oyelese, Y. and C.V. Ananth, *Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(1): p. 147-56.
88. Barry, W.S., M.M. Meinzinger, and C.R. Howse, *Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system*. Am J Med, 1984. **77**(1A): p. 35-9.
89. Nielsen, G.L., et al., *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**(7281): p. 266-70.
90. Briggs, M. and J.S. Closs, *A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients*. J Pain Symptom Manage, 1999. **18**(6): p. 438-46.
91. Niederhoff, H. and H.P. Zahradnik, *Analgesics during pregnancy*. Am J Med, 1983. **75**(5a): p. 117-20.
92. Thulstrup, A.M., et al., *Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy*. EuroMap Study Group. Am J Perinatol, 1999. **16**(7): p. 321-6.
93. Notarianni, L.J., H.G. Oldham, and P.N. Bennett, *Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate*. Br J Clin Pharmacol, 1987. **24**(1): p. 63-7.
94. Bar-Oz, B., et al., *Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation*. Drug Saf, 2003. **26**(13): p. 925-35.
95. Loftus, J.R., H. Hill, and S.E. Cohen, *Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor*. Anesthesiology, 1995. **83**(2): p. 300-8.
96. Steer, P.L., et al., *Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose*. Can J Anaesth, 1992. **39**(3): p. 231-5.
97. Lejeune, C., et al., *[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**: p. 21-7.
98. Halpern, S.H., et al., *Effect of labor analgesia on breastfeeding success*. Birth, 1999. **26**(2): p. 83-8.
99. Gaiser, R., *Neonatal effects of labor analgesia*. Int Anesthesiol Clin, 2002. **40**(4): p. 49-65.
100. Albani, A., et al., *[The effect on breastfeeding rate of regional anesthesia technique for cesarean and vaginal childbirth]*. Minerva Anesthesiol, 1999. **65**(9): p. 625-30.
101. Madadi, P., et al., *Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **85**(1): p. 31-5.

102. Pham, T.N., et al., *Early withdrawal of life support in severe burn injury*. J Burn Care Res, 2012. **33**(1): p. 130-5.
103. Moyer, D.D., *Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life*. Am J Hosp Palliat Care, 2011. **28**(1): p. 44-51.
104. Richardson, P. and L. Mustard, *The management of pain in the burns unit*. Burns, 2009. **35**(7): p. 921-36.
105. Wasiak, J., et al., *Intravenous lidocaine for the treatment of background or procedural burn pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **6**: p. Cd005622.
106. Cuignet, O., et al., *Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients*. Burns, 2007. **33**(1): p. 81-6.
107. Warncke, T., A. Stubhaug, and E. Jørum, *Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo*. Pain, 1997. **72**(1-2): p. 99-106.
108. Ilkjaer, S., et al., *Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans*. Br J Anaesth, 1996. **76**(6): p. 829-34.
109. Edrich, T., et al., *Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient*. Anesth Analg, 2004. **99**(3): p. 893-5, table of contents.
110. Asmussen, S., et al., *A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients*. Burns, 2013. **39**(4): p. 625-31.
111. Desai, C., et al., *Effectiveness of a topical local anaesthetic spray as analgesia for dressing changes: a double-blinded randomised pilot trial comparing an emulsion with an aqueous lidocaine formulation*. Burns, 2014. **40**(1): p. 106-12.
112. Morris, L.D., Q.A. Louw, and K. Grimmer-Somers, *The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: a systematic review*. Clin J Pain, 2009. **25**(9): p. 815-26.
113. Bayat, A., R. Ramaiah, and S.M. Bhananker, *Analgesia and sedation for children undergoing burn wound care*. Expert Rev Neurother, 2010. **10**(11): p. 1747-59.
114. Humphries, Y., M. Melson, and D. Gore, *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**(1 Pt 1): p. 34-6.
115. Field, T., et al., *Burn injuries benefit from massage therapy*. J Burn Care Rehabil, 1998. **19**(3): p. 241-4.
116. Hernandez-Reif, M., et al., *Childrens' distress during burn treatment is reduced by massage therapy*. J Burn Care Rehabil, 2001. **22**(2): p. 191-5; discussion 190.
117. Frenay, M.C., et al., *Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy*. Burns, 2001. **27**(8): p. 793-9.
118. Fagin, A., et al., *A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury*. J Burn Care Res, 2012. **33**(6): p. 759-63.
119. Cotton, B.A., et al., *Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients*. Arch Surg, 2008. **143**(1): p. 62-7; discussion 67.
120. Hildreth, A.N., et al., *Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study*. J Trauma, 2008. **65**(3): p. 573-9.
121. Warner, K.J., et al., *Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury*. J Trauma, 2009. **67**(1): p. 45-50.
122. Matthes, G., et al., *[Emergency anesthesia, airway management and ventilation in major trauma. Background and key messages of the interdisciplinary S3 guidelines for major trauma patients]*. Unfallchirurg, 2012. **115**(3): p. 251-64; quiz 265-6.

123. Bruder, E.A., et al., *Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**: p. Cd010225.
124. Sharshar, T., et al., *Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel*. Intensive Care Med, 2014. **40**(4): p. 484-95.
125. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives*. J Neurotrauma, 2007. **24 Suppl 1**: p. S71-6.
126. Cohen, L., et al., *The Effect of Ketamine on Intracranial and Cerebral Perfusion Pressure and Health Outcomes: A Systematic Review*. Ann Emerg Med, 2014.
127. Wang, X., et al., *Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials*. J Anesth, 2014.
128. Kolenda, H., et al., *Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients*. Acta Neurochir (Wien), 1996. **138**(10): p. 1193-9.
129. Bourgoin, A., et al., *Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil*. Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 711-7.
130. Lauer, K.K., L.A. Connolly, and W.T. Schmeling, *Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients*. Can J Anaesth, 1997. **44**(9): p. 929-33.
131. Karabinis, A., et al., *Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R268-80.
132. Mirski, M.A. and M.K. Hemstreet, *Critical care sedation for neuroscience patients*. J Neurol Sci, 2007. **261**(1-2): p. 16-34.
133. Citerio, G. and M. Cormio, *Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice*. Curr Opin Crit Care, 2003. **9**(2): p. 120-6.
134. Bauer, C., et al., *[Remifentanil-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]*. Anaesthetist, 2007. **56**(2): p. 128-32.
135. Roberts, D.J., et al., *Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials*. Crit Care Med, 2011. **39**(12): p. 2743-51.
136. Schwartz, M.L., et al., *The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol*. Can J Neurol Sci, 1984. **11**(4): p. 434-40.
137. Ward, J.D., et al., *Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury*. J Neurosurg, 1985. **62**(3): p. 383-8.
138. Roberts, I., *Barbiturates for acute traumatic brain injury*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000033.
139. Eisenberg, H.M., et al., *High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury*. J Neurosurg, 1988. **69**(1): p. 15-23.
140. Perez-Barcena, 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**(4): p. R112.
141. Casey, E., et al., *Bolus remifentanil for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients*. Intensive Care Med, 2010. **36**(8): p. 1380-5.
142. Muellejans, B., et al., *Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial*. Crit Care, 2006. **10**(3): p. R91.

143. Bainbridge, D., J.E. Martin, and D.C. Cheng, *Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery--a meta-analysis*. Can J Anaesth, 2006. **53**(5): p. 492-9.
144. Tramm, R., et al., *Identification and prevalence of PTSD risk factors in ECMO patients: A single centre study*. Aust Crit Care, 2014.
145. Rahimi, R.A., et al., *Physical rehabilitation of patients in the intensive care unit requiring extracorporeal membrane oxygenation: a small case series*. Phys Ther, 2013. **93**(2): p. 248-55.
146. Del Sorbo, L., et al., *Extracorporeal Co2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 120-7.
147. Fuehner, T., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(7): p. 763-8.
148. Kluge, S., et al., *Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation*. Intensive Care Med, 2012. **38**(10): p. 1632-9.
149. Schellongowski, P., et al., *Extracorporeal CO2 removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia*. Transpl Int, 2015. **28**(3): p. 297-304.
150. Sommer, W., et al., *Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision?* Artif Organs, 2015.
151. Hummel, P. and M. van Dijk, *Pain assessment: current status and challenges*. Semin Fetal Neonatal Med, 2006. **11**(4): p. 237-45.
152. Colwell, C., L. Clark, and R. Perkins, *Postoperative use of pediatric pain scales: children's self-report versus nurse assessment of pain intensity and affect*. J Pediatr Nurs, 1996. **11**(6): p. 375-82.
153. Peters, J.W., et al., *Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible*. Clin J Pain, 2003. **19**(6): p. 353-63.
154. Buttner, W., et al., *[Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1998. **33**(6): p. 353-61.
155. Hicks, C.L., et al., *The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement*. Pain, 2001. **93**(2): p. 173-83.
156. Buttner, W. and W. Finke, *Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies*. Paediatr Anaesth, 2000. **10**(3): p. 303-18.
157. van Dijk, M., et al., *Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising*. Clin J Pain, 2009. **25**(7): p. 607-16.
158. Breau, L.M., et al., *Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised*. Pain, 2002. **99**(1-2): p. 349-57.
159. Hunt, A., et al., *Clinical validation of the paediatric pain profile*. Dev Med Child Neurol, 2004. **46**(1): p. 9-18.
160. Hillman, B.A., et al., *The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale and the bedside nurse's assessment of neonates*. J Perinatol, 2014.
161. Bagley, S.M., et al., *Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome*. Addict Sci Clin Pract, 2014. **9**(1): p. 19.
162. Ista, E., et al., *Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children*. Intensive Care Med, 2009. **35**(6): p. 1075-81.
163. Franck, L.S., et al., *The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients*. Pediatr Crit Care Med, 2008. **9**(6): p. 573-80.

164. Deindl, P., et al., *Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs*. Pediatrics, 2013. **132**(1): p. e211-8.
165. Giordano, V., et al., *The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale reliably detected over-sedation but failed to differentiate between other sedation levels*. Acta Paediatr, 2014.
166. Hummel, P., et al., *Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain*. J Perinatol, 2008. **28**(1): p. 55-60.
167. Ista, E., et al., *Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(1): p. 58-63.
168. Johansson, M. and E. Kokinsky, *The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care*. Nurs Crit Care, 2009. **14**(3): p. 122-30.
169. Wielenga, J.M., et al., *COMFORT scale: a reliable and valid method to measure the amount of stress of ventilated preterm infants*. Neonatal Netw, 2004. **23**(2): p. 39-44.
170. van Dijk, M., et al., *The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants*. Pain, 2000. **84**(2-3): p. 367-77.
171. Janssen, N.J., 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 Med, 2011. **37**(8): p. 1331-7.
172. Silver, G., et al., *Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool*. Intensive Care Med, 2012. **38**(6): p. 1025-31.
173. Smith, H.A., et al., *Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. Crit Care Med, 2011. **39**(1): p. 150-7.
174. Playfor, S.D., D.A. Thomas, and I. Choonara, *Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK*. Paediatr Anaesth, 2003. **13**(2): p. 147-51.
175. Lynn, A., et al., *Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery*. Anesth Analg, 1998. **86**(5): p. 958-63.
176. Farrington, E.A., et al., *Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants*. Am J Perinatol, 1993. **10**(1): p. 84-7.
177. Tarkkila, P. and L. Saarnivaara, *Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults?* Br J Anaesth, 1999. **82**(1): p. 56-60.
178. Oztekin, S., et al., *Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy*. Paediatr Anaesth, 2002. **12**(8): p. 694-9.
179. Pickering, A.E., et al., *Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children*. Br J Anaesth, 2002. **88**(1): p. 72-7.
180. Viitanen, H., et al., *Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy*. Br J Anaesth, 2003. **91**(3): p. 363-7.
181. Moore, R.P., et al., *Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols*. Paediatr Anaesth, 2013. **23**(8): p. 720-5.
182. Monitto, C.L., et al., *The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age*. Anesth Analg, 2000. **91**(3): p. 573-9.
183. Stevens, B., et al., *Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment*, in *Pain*. 2003: Netherlands. p. 27-35.

184. Cignacco, E., 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**(2): p. 139-52.
185. Taylor, A., C. Walker, and W. Butt, *Can children recall their experiences of admission to an intensive care unit?* Crit Care Resusc, 2000. **2**(4): p. 253-9.
186. Playfor, S.D., *Analgesia and sedation in critically ill children.* Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2008. **93**(3): p. 87-92.
187. Hartman, M.E., D.C. McCrory, and S.R. Schulman, *Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review.* Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(2): p. 246-55.
188. Lamas, A. and J. Lopez-Herce, *Monitoring sedation in the critically ill child.* Anaesthesia, 2010. **65**(5): p. 516-24.
189. de Wildt, S.N., et al., *Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients.* Ther Drug Monit, 2005. **27**(1): p. 98-102.
190. Gupta, K., et al., *Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children.* Pediatr Crit Care Med, 2012. **13**(2): p. 131-5.
191. Hunseler, C., et al., *Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial.* Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(6): p. 511-22.
192. Tobias, J.D. and J.W. Berkenbosch, *Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam.* South Med J, 2004. **97**(5): p. 451-5.
193. Whalen, L.D., et al., *Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates.* Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(8): p. 706-14.
194. Verlaat, C.W., et al., *Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children.* Paediatr Anaesth, 2014. **24**(2): p. 151-6.
195. Parkinson, L., et al., *A randomized controlled trial of sedation in the critically ill.* Paediatr Anaesth, 1997. **7**(5): p. 405-10.
196. Ng, E., A. Taddio, and A. Ohlsson, *Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. Cd002052.
197. Bellù, R., K.A. de Waal, and R. Zanini, *Opioids for neonates receiving mechanical ventilation.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. Cd004212.
198. Brusseau, R. and M.E. McCann, *Anaesthesia for urgent and emergency surgery.* Early Hum Dev, 2010. **86**(11): p. 703-14.
199. Davidson, A.J., *Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance.* Paediatr Anaesth, 2011. **21**(7): p. 716-21.
200. Istaphanous, G.K., C.G. Ward, and A.W. Loepke, *The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010. **24**(3): p. 433-49.
201. Loepke, A.W., *Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine?* Pediatr Crit Care Med, 2010. **11**(2): p. 217-26.
202. Patel, P. and L. Sun, *Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans.* Anesthesiology, 2009. **110**(4): p. 703-8.
203. Sun, L., *Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development.* Br J Anaesth, 2010. **105** Suppl 1: p. i61-8.
204. Ward, C.G. and A.W. Loepke, *Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain?* Pharmacol Res, 2012. **65**(3): p. 271-4.
205. Brown, R.L., et al., *The use of haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patient with burns.* J Burn Care Rehabil, 1996. **17**(1): p. 34-8.

206. Harrison, A.M., et al., *The use of haloperidol in agitated critically ill children*. Clin Pediatr (Phila), 2002. **41**(1): p. 51-4.
207. Schieveld, J.N., et al., *Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit*. Intensive Care Med, 2007. **33**(6): p. 1033-40.
208. Balas, M.C., et al., *Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs*. Chest, 2009. **135**(1): p. 18-25.
209. Warden, V., A.C. Hurley, and L. Volicer, *Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale*. J Am Med Dir Assoc, 2003. **4**(1): p. 9-15.
210. Basler, H.D., et al., *[Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]*. Schmerz, 2006. **20**(6): p. 519-26.
211. Herr, K.A., et al., *Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly*. Clin J Pain, 1998. **14**(1): p. 29-38.
212. Wang, W., et al., *Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial**. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 731-9.
213. Gamberini, M., et al., *Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial*. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1762-8.
214. Barr, J., et al., *A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model*. Anesthesiology, 2001. **95**(2): p. 286-98.
215. Chew, M.L., B.H. Mulsant, and B.G. Pollock, *Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia*. Am J Geriatr Psychiatry, 2005. **13**(6): p. 535-8.
216. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
217. Brook, A.D., et al., *Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation*. Crit Care Med, 1999. **27**(12): p. 2609-15.
218. Brattebo, G., et al., *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**(7350): p. 1386-9.
219. Girard, T.D. and E.W. Ely, *Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence*. Clin Chest Med, 2008. **29**(2): p. 241-52, v.
220. Pun, B.T., et al., *Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers*. Crit Care Med, 2005. **33**(6): p. 1199-205.
221. Radtke, F.M., et al., *How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study*. Intensive Care Med, 2012. **38**(12): p. 1974-81.
222. Trogrlic, Z., 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**: p. 157.

Versionsnummer: 5.0

Erstveröffentlichung: 11/2004

Überarbeitung von: 03/2021

Nächste Überprüfung geplant: 03/2026

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online