

Sedationsstrategi

-Målrettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom.

Version 1_1

**Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Intensiv Terapi (DSIT)
Efterår 2010**

Forfattere

Lars Hein, overlæge, Anæstesiologisk/Intensiv afdeling, Hillerød Sygehus

Thomas Strøm, afdelingslæge, Anæstesiologisk/Intensiv afdeling, Odense
Universitetshospital

Helle Nibroe, afdelingslæge, Anæstesiologisk/Intensiv afdeling, Århus Universitetshospital

Helle Bundgaard, overlæge, Anæstesiologisk/Intensiv afdeling, Randers Sygehus

Inge de Haas, overlæge, Thoraxanæstesiologisk/Intensiv afdeling, Ålborg Sygehus

Susanne Iversen, overlæge, Anæstesiologisk/Intensiv afdeling, Slagelse sygehus

Lise Fonsmark, overlæge, Intensiv afdeling 4131, Rigshospitalet (kontaktperson/redaktør).



D A S A I M

Dansk Selskab
for Anæstesiologi
og Intensiv Medicin

Dansk Selskab for Intensiv Terapi

Danish Society of Intensive Care Medicine



Indholdsfortegnelse

Introduktion	3
Beskrivelse	3
Generelle anbefalinger for rationel brug af sedativa, analgetika og adjuvansterapi i forbindelse med kritisk sygdom	3
1. Generelle anbefalinger for brug af analgetika	3
2. Generelle anbefalinger vedrørende behandling af angst.....	4
3. Generelle anbefalinger vedrørende delirium	4
4. Generelle anbefalinger vedrørende dyspnø	5
5. Generelle anbefalinger vedrørende abstinensstilstande	5
6. Generelle anbefalinger vedrørende søvn- og døgnrytmeforstyrrelser	6
7. Generelle anbefalinger vedr. behandling af gastrointestinale gener	7
8. Generelle anbefalinger for brug af sedativa	8
9. Generelle anbefalinger vedrørende brug af neuromuskulær blokade (NMBS)	9
Principper for smertebehandling	10
Præparater	14
Angst	18
Delirium	20
Intensivdelirium.....	20
Patogenese	20
Patogenesen	20
Ikke korrigerbare faktorer.....	20
Potentielt korrigerbare faktorer	20
Non-farmakologisk behandling	22
Farmakologisk behandling.....	22
Dyspnø	24
Abstinensstilstande.....	26
Alkohol-abstinenser	27
Opioid-abstinenser.....	29
Benzodiazepin-abstinenser	31
Nikotin-abstinenser	33
Søvn	34
Nonfarmakologisk behandling.....	35
Gastrointestinale gener	37
α 2-adrenerge receptor agonister	38
Katekolaminer	38
Antiemetika.....	38
Sedation til kritisk syge patienter	42
Benzodiazepin	43
Propofol.....	43
Analgesedation.....	43
Sedationsscorer.....	44
Ramsays sedationsscore.....	44
Richmond-Agitation and Sedation Score (RASS)	44
Vækningsforsøg.....	44
Neuromuskulær blokade til intensivpatienter	46
Introduktion.....	46
Beskrivelse	46
Depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer.....	46
Non-depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer.....	46

Cisatracurium (Nimbex®)	46
Rocuronium (Esmeron®)	46
Mivacurium (Mivacron®)	47
Strategi	47
Indikation for anvendelse af NMBS	47
Administrationsmåde og monitorering	48
Komplikationer og bivirkninger	48
Konklusion	48
Litteraturliste	50

Introduktion

Med denne vejledning ønsker vi at introducere en klinisk sedationsstrategi med hovedvægt på smertefrihed og patientkomfort. Det overordnede mål er en vågen, komfortabel og kommunikerende patient. Dette søges tilvejebragt ved anvendelse af sedativa i lavest mulig dosering forudgået af en målrettet indsats mod agitation, smerter, angst og ubehag i forbindelse med kritisk sygdom og indlæggelse på intensiv afdeling.

Beskrivelse

Agitation, smerter, angst og ubehag er almindeligt forekommende blandt kritisk syge patienter, og ikke mindst blandt de, der er intuberede og oplever kommunikations-vanskeligheder. Behandling bør ske af hensyn til patient komfort, compliance til anden given behandling og på grund af ledsagende og uhensigtsmæssigt fysiologisk stress-response. Unødig brug af sedativa i forbindelse med respiratorterapi slører kliniske symptomer, forlænger respiratortid, varigheden af indlæggelse på intensiv afdeling og den samlede indlæggelsestid. Brug af analgetika og øvrig farmakologisk og non-farmakologisk adjuvansterapi til opnåelse af patientkomfort bør således være 1. prioritet. Sedativa bør anvendes i lavest mulige dosering og efter at andre muligheder er udtømte. I sjældne tilfælde og på specifik indikation kan det i forbindelse med respiratorterapi være nødvendigt af supplere analgesi og sedation med brug af neuromuskulært blokerende stoffer.

Formål

1. At sikre en ensartet praksis af høj kvalitet vedrørende brugen af analgetika og sedativa hos kritisk syge patienter på danske intensiv afdelinger.
2. At lindre smerte, angst og ubehag med færrest mulige bivirkninger.
3. At minimere brug af sedativa i forbindelse med kritisk sygdom.
4. At minimere antal respiratordage og indlæggelsesvarighed.

Generelle anbefalinger for rationel brug af sedativa, analgetika og adjuvansterapi i forbindelse med kritisk sygdom

1. Generelle anbefalinger for brug af analgetika

- Alle kritisk syge patienter skal sikres sufficient smertebehandling
- En behandlingsplan med mål for smertebehandlingen bør udarbejdes for hver patient og gøres tilgængelig for relevant personale.

- Smertebehandlingen bør være differentieret og forholde sig til:
Akut versus kronisk smerte.
Hvile- versus procedurerelateret smerte.
Smertekvalitet og –intensitet.
- Smerteforekomst og intensitet monitoreres jævnligt ved brug af validerede scoringssystemer og dokumenteres i afdelingens monitoreringssystem. Patienternes selvrapportering er den mest valide metode.
- Behandling omfatter primært opioider og paracetamol. NSAID anbefales ikke. Ved forekomst af neurogene smerter anbefales tricykliske antidepressiva og/eller antikonvulsiva. Clonidin kan anvendes som adjuvans.
- Fast eller kontinuerlig administration af opioid suppleret med p.n. medicinering anbefales fremfor p.n. regimer.
- En plan for udtrækning med overgang til eventuel peroral terapi bør udarbejdes før eller i forbindelse med udskrivning til stamafdeling under hensyntagen til den initiale behandlings varighed, anvendte medikamenter og det fortsatte behov for analgesi.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Principper for smertebehandling")

2. Generelle anbefalinger vedrørende behandling af angst

Angst er en hyppigt forekommende følelse hos den kritisk syge patient. Tilstanden kan være med eller uden objektive fund og være primært eller sekundært forekommende som ledsagefænomen til andre lidelser.

- Tilstanden forebygges ved et imødekomende, professionelt og roligt behandlingsmiljø med god kommunikation og løbende information om sygdom og behandling i overensstemmelse med patientens ønsker.
- Behandlingen er primært non-farmakologisk ved etablering af yderligere tryghedsskabende foranstaltninger, nærvær af familie og personale, m.m.
- I de tilfælde hvor angst optræder som ledsagefænomen til smerter, delirium, abstinens eller dyspnø, målrettes behandlingen disse tilstande.
- Ved behov for medicinsk anxiolytisk behandling anbefales benzodiazepin som 1. valg men også olanzapin og i nogen grad opioider besidder anxiolytisk effekt.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Angst")

3. Generelle anbefalinger vedrørende delirium

Forekomsten af delirium blandt intensivpatienter er høj. Delirium hos respiratorbehandlede intensivpatienter er associeret med forlænget indlæggelsestid på intensiv afdeling, flere dage med respiratorbehandling og øget 6-måneders mortalitet. En kausal sammenhæng er dog ikke påvist, og det er uvist om behandling af tilstanden har betydning for det samlede outcome.

- Tilstanden er vanskelig at erkende, hvorfor det anbefales at anvende daglig screening. CAM-ICU er et valideret screeningsværktøj og har høj sensitivitet og specificitet.
- Tilstanden er multifaktoriel og blandt udløsende faktorer er såvel potentielt reversible som ikke-reversible faktorer.

- Værdien af forebyggende indsats er sparsomt belyst, men tager sigte på at eliminere disponerende faktorer. Tidlig aktiv fysio- og ergoterapi reducerer antallet af dage med behandlingskrævende delirium. Der er ikke belæg for profylaktisk farmakoterapi.
- Behandling af tilstanden omfatter elimination og behandling af potentielt udløsende faktorer, herunder at sikre et trygt og optimeret patient- og behandlingsmiljø. Farmakologisk behandling er udelukkende symptomatisk og har til formål at lindre og sikre patientkompliance til pågående behandling.
- Protokolleret farmakologisk behandling med haloperidol eller/og olanzapin anbefales.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Delirium")

4. Generelle anbefalinger vedrørende dyspnø

Dyspnø defineres som en subjektiv oplevelse af lufthunger.

Tilstanden kan forekomme såvel hos den uintuberede som den respiratorbehandlede patient. Organiske årsager er primært pulmonale, kardiovaskulære eller udløst af syre-base forstyrrelser, men kan være mekaniske som ved ikke-optimale respiratorindstillinger eller være udløst af angst. Oftest findes organisk grundlag, men dyspnø kan optræde trods objektivt upåfaldende respirationsmønster og acceptabel blodgasanalyse. Den subjektive fornemmelse af dyspnø kan fremkalde angst og agitation og vanskeliggøre patientens accept af nødvendig terapi, herunder respiratorbehandling. Andre symptomer er takypnø, brug af accessoriske respirationsmuskler, takykardi, hypotension og arytmier.

Forebyggelse:

- Løbende opmærksomhed på patientens oplevelse af dyspnø
- Omhyggelig monitorering og optimering af respiration, cirkulation, syre-base status og respiratorindstillinger.
- Sikring af smertefrihed og fravær af angst.

Behandling:

- Elimination af udløsende årsager.
- Opioider besidder en mild til moderat lindrende effekt på den subjektive følelse af dyspnø og kan forsøges.
- Utilstrækkelig effekt heraf kan nødvendiggøre sedation.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Dyspnø")

5. Generelle anbefalinger vedrørende abstinensstilstande

Alkoholabstinens kan være livstruende og optræder ikke sjældent blandt kritisk syge patienter som følge af alkoholoverforbrug. Tilbageholdenhed med rutinemæssig anvendelse af sedativa må forventes at medføre et øget behov for behandling af alkoholabstinenser.

Derudover ses abstinenssymptomer jævnligt som følge af anvendelse af opioid og/eller benzodiazepin forud for indlæggelsen eller i forbindelse med længerevarende indgift af disse stoffer under indlæggelsen. Abstinens som følge af benzodiazepin anvendelse kan udløse

generaliserede krampetilfælde og/eller delirium. Opioidabstinenser er almindeligvis ufarlige, men forbundet med stort subjektivt ubehag. Nikotin er ligeledes fysisk afhængigheds- skabende og kan medføre ufarlige abstinenssymptomer ved ophør.

Generelt:

- Patienter med kendt afhængighedsskabende forbrug/misbrug monitoreres omhyggeligt for udvikling af abstinenssymptomer.
- Patienter, der har været behandlet længere tid under indlæggelsen med analgetika/sedativa, monitoreres nøje efter ophør af eller reduktion af disse.

Alkoholabstinens:

- Behandles med benzodiazepin eller barbiturat p.o. eller i.v. Benzodiazepin bør være 1. valgspræparat pga. færre bivirkninger og tilstedeværelsen af en specifik antidot.
- Risikopatienter eller patienter med manifest alkoholabstinens monitoreres vha. abstinensscoringsskema

Benzodiazepinabstinens:

- Behandling af kronisk benzodiazepin misbrug er langvarig og vanskelig. Det anbefales derfor at disse patienter fortsætter behandling med vanlig dosering. Efter langvarig sedation med midazolam bør foretages langsom aftrapning efter overgang til peroral benzodiazepin med lang halveringstid. Lorazepam foretrækkes for diazepam.

Opioidabstinens:

- For kroniske misbrugere af opiater og for opioidnaive patienter behandlet med højdosis opioid i mere end 1 uge tilrettelægges en aftrapningsplan under hensyntagen til dosis og varighed af opioid-indgiften. Overgang til peroral behandling med lang halveringstid (metadon) kan være hensigtsmæssig. Clonidin kan benyttes som adjuverende terapi.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Abstinensstilstande")

6. Generelle anbefalinger vedrørende søvn- og døgnrytmeforstyrrelser

Søvn- døgnrytmeforstyrrelser er almindeligt forekommende blandt kritisk syge patienter. Søvn mønsteret er fragmenteret med lav søvneffektivitet og mangel på dyb restituerende søvn. Betydningen heraf hos kritisk syge patienter er ukendt, men menes at bidrage til udviklingen af delirium og har hos raske forsøgspersoner en lang række uheldige fysiologiske konsekvenser.

Der er ikke megen viden om, hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet. Virkningen af de almindeligt brugte søvnfremmende farmaka, benzodiazepiner, og "sovepillerne" zopiclon og zolpidem er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos intensivpatienter. Andre brugte stoffer er propofol, melatonin, clonidin, haloperidol og olanzapin, men viden om disses effekt på intensivpatienters søvn er yderst begrænset.

Nonfarmakologisk behandling:

- Lavt støjniveau, hensigtsmæssige lysforhold og reduktion af natlige forstyrrelser i forbindelse med observation og behandling til det nødvendige minimum bør forsøges.

Farmakologisk behandling:

- Zopiclon. Benzodiazepinlignende stof. Mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid, synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde.
- Zolpidem. Benzodiazepinlignende stof. Mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid, synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde.
- Benzodiazepiner. Mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid. Nedsætter varigheden af restituerende søvnfaser.

Hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet vides ikke. Specifikke anbefalinger gives derfor ikke, men brug af ovenstående kan forsøges. Sedering med propofol eller midazolam synes ikke at være en farbar vej, da disse stoffer nedsætter varigheden af restituerende søvnfaser

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Søvn")

7. Generelle anbefalinger vedr. behandling af gastrointestinale gener

Gastrointestinale motilitets-forstyrrelser er hyppigt forekommende blandt patienter indlagt på intensiv afdeling og kan præsentere sig som gastroparese medførende ventrikelretention, tarmparalyse, obstipation, opkastning og/eller diarré. Tørst og kvalme er subjektive symptomer og ligeledes hyppigt forekommende. Fælles for tilstandene er et ofte betydeligt ubehag medførende dårlig compliance til given behandling. Motilitets-forstyrrelser er associeret med øget frekvens af VAP og CVK-infektioner, forlænget indlæggelsestid på intensiv afdeling og øget mortalitet.

Årsager til nedsat ventrikel tømning er bl.a. opioider, stress, diabetes samt ernæring med højt fedtindhold og for hurtig infusion kan alle lede til ventrikelretention.

Obstipation kan være en følge af kritisk sygdom i sig selv, men immobilisering, væske- og elektrolytforstyrrelser, dehydrering samt medicinsk bivirkning er ofte konkurrerende årsager.

Diarré ses sjældent som primære motilitetsforstyrrelse, men hyppigere som bivirkning til enteral ernæring, oral administration af magnesium og fosfat-salte eller på infektiøs basis.

Medikamenter med hæmmende effekt på gastrointestinal motilitet omfatter:

- Opioider
- α_2 -adrenerge receptor agonister
- Katekolaminer

Behandlingsstrategi:

Ikke-medikamentel:

- Behandling af grundsygdommen, herunder stabilisering af hæmodynamik.
- Reduceret indgift eller evt. seponering af motilitetshæmmende farmaka.

- Sondeanlæggelse ved kvalme og opkastning eller ved mistanke om nedsat ventrikeltømning.
- Tidlig enteral ernæring og mobilisering
- En skærpet opmærksomhed på tørstfølelse hos vågne kommunikerende patienter.

Medikamentel:

- Profylaktisk brug af laksantium til alle opioid-behandlede patienter.
- Patienter med GI parese førende til gastroparese, paralyse af tarm eller obstipation behandles med laksantium og/eller motilitetsfremmende medikaminae afhængigt af tilstanden.
- Anvendelse af motilitetsfremmende medikaminae er kontraindiceret ved mekanisk obstruktion
- Opioid-antagonisme med gastrointestinal indgift af naloxone eller methylnaltrexone (Relistor®) s.c. ved opioidinducerede hypomotilitetstilstande.
- Antiemetisk behandling med centralt kvalmestillende præparater (ondansetron) eller primperan.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet " Gastrointestinale gener")

8. Generelle anbefalinger for brug af sedativa

Unødig brug af sedativa i forbindelse med respiratorterapi slører kliniske symptomer, forlænger respiratortid, varigheden af indlæggelse på intensiv afdeling og den samlede indlæggelsestid. Brug af sedativa bør derfor protokolleres i henhold til følgende:

- Målet for medicinsk adjuvansterapi i forbindelse med respiratorbehandling bør være en vågen, smertefri og kommunikerende patient.
- Respiratorbehandling er i sig selv ikke indikation for brug af sedativa.
- Udløsende årsager til agitation/diskomfort overvejes og søges elimineret ved non-farmakologiske og/eller farmakologisk målrettede tiltag før beslutning om brug af sedativa til den agiterede, ikke koopererende, kritisk syge patient.
- Ved behov for sedation bør sedationsdybden monitoreres ved anvendelse af en valideret sedationsscore.
- Det fortsatte behov for sedation vurderes i forbindelse med daglig sedationspause og cerebral vurdering. Undladelse heraf kan ske, såfremt dette under hensyntagen til den kliniske tilstand skønnes uhensigtsmæssigt.
- Mål for sedationsdybden ordineres dagligt i forbindelse med sedationspause og cerebral vurdering
- Anbefalede sedative lægemidler til sedation af patienter i respirator omfatter benzodiazepiner, propofol og opioid baseret analgosedation. Stofferne varierer med hensyn til virkemåde og farmakokinetik og dermed med hensyn til risiko for akkumulation. Stoffer med kort halveringstid anvendes som kontinuerlig infusion, mens stoffer med længere halveringstid med fordel kan administreres i refrakte doser.
- Clonidin, ketamin, tiomebumal og haloperidol er ikke indicerede førstevalgspræparater og omtales ikke.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet " Sedation til kritisk syge patienter i respirator")

9. Generelle anbefalinger vedrørende brug af neuromuskulær blokade (NMBS)

Indikationerne for anvendelse af NMBS er uklare og evidens for effektivitet og sikkerhed er fraværende. NMBS kan være indiceret i forbindelse med svært respiratorisk svigt og respiratorterapi, hvor andre behandlingsmæssige tiltag har været utilstrækkelige. Ligeledes anvendes NMBS hos visse patienter med forhøjet intrakranielt tryk for at undgå trykstigning i forbindelse med hoste, procedurer m.m. Endelig finder behandlingen anvendelse ved terapeutisk hypotermi for at modvirke shivering.

Anvendelse ud over 24-48 timer er associeret med øget forekomst af critical illness polymyoneuropati. Samtidig forekomst af sepsis og brug af højdosis steroid øger risikoen herfor.

Monitorering af sedation og analgesi under neuromuskulær blokade er problematisk.

- Effekten af NMBS bør monitoreres med brug af TOF-måling og dosis begrænses til mindste effektive dosis.
- Daglig stop af NMBS anbefales mhp vurdering af det fortsat behandlingsbehov.
- Patienterne bør være dybt sederede og sikres sufficient analgesi.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i afsnittet "Neuromuskulær blokade til intensivpatienter")

Principper for smertebehandling

Definition

International Association for the Study of Pain definerer smerter som "en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, der er forbundet med aktuel eller truende vævsbeskadigelse eller beskrives i vendinger svarende til en sådan beskadigelse" ¹.

Introduktion

Smerter optræder hyppigt hos kritisk syge patienter indlagt på en intensiv afdeling. Blandt hjerte-kirurgiske patienter beskrev ca. 77 %, at de havde oplevet smerter under indlæggelsen på intensiv afdeling. Smerterne optrådte især i forbindelse med vendinger og blev beskrevet som svære hos 41 % af disse ². I en undersøgelse, der inkluderede langtidsindlagte medicinske og kirurgiske intensiv patienter, fandt man ligeledes en høj forekomst af fysiske og psykiske problemer, hvoraf svære smerter blev beskrevet hos 44 % ³.

Ubehandlet smerte kan føre til dårlig søvn, agitation, stress med tachycardi, øget iltforbrug, hyperkoagulabilitet, immunosuppression og vedvarende katabolisme. Derudover kan der forekomme pulmonal dysfunktion ved smertetilstande i thorax og generaliseret muskelrigiditet, som begrænser bevægelsen af thorax væg og diafragma. Det er derfor vigtigt, at forekomsten af smerter vurderes hos alle patienter med jævne mellemrum og at en passende behandling iværksættes.

Der foreligger meget sparsom videnskabelig evidens vedrørende principper for smertebehandling og valg af lægemidler til kritisk syge patienter. Behandlingsstrategien baseres derfor på kendte fysiske/kemiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber for lægemidlerne kombineret med ekstrapolation af evidens fra andre patient populationer.

Inddeling af smerter

- Akutte smerter
- Følge af invasive procedurer, traume og kirurgi.
- Ubehag fra monitorerings- og terapeutisk udstyr (katetre, dræn, NIV maske, endotrachealtube).
- Diverse plejeprocedurer (sugning, fysioterapi, sårskift, vending og mobilisation)
- Længerevarende immobilitet.
- Kroniske smerter
- Tidligere eksisterende smertevoldende sygdomme.

Angst, frygt, søvn deprivation, træthed og følelsen af tab af kontrol kan yderligere påvirke smertetærsklen og øge smerteopfattelsen.

Smertevurdering

En systematisk og omhyggelig evaluering af smerter kan reducere forekomsten og sværhedsgraden af smerter signifikant og føre til et fald i varigheden af mekanisk ventilation ⁴.

Smertetype/-kvalitet

Somatisk nociceptive smerter er konstante grundsmarter, der også kan være relateret til belastning eller aktivitet. De er ofte vellokaliserede og karakteriseret ved at være trykkende, murrende, borende og undertiden stikkende.

Medikamentel behandling: Opioider og "perifert virkende" analgetika.

Viscerale smerter er mere diffuse og vanskeligere at lokalisere. Kan beskrives som trykkende, murrende og krampagtige. De kan være konstant tilstede, men er ofte periodiske og evt kolikagtige. Er hyppigt ledsaget af autonome symptomer i form af kvalme, opkastninger, ventrikelaspirater, svedudbrud, blodtryksfald og pulsfald. Kan ligeledes være ledsaget af reflektorisk muskelkontraktion i det smertende område. Viscerale smerter kan udløses af distension af hulorganer, kapselspænding (f.eks. leverkapsel), spasmer i glat muskulatur (kolikker, tenesmi), iskæmi og inflammation.

Medikamentel behandling: Som somatiske nociceptive smerter med opioider og "perifert virkende" analgetika.

Tenesmi og koliksmerter er vanskelige at behandle og responderer som oftest dårligt på disse behandlinger. Kan forsøges behandlet med ketogan eller gabapentin.

Neurogene smerter er spontane smerter med anfaldsvise smertejag. Beskrives som brændende, stikkende, sviende og jagende - som elektrisk stød - men kan også være dybe og murrende. Smerterne kan fremprovokeres ved berøring og der kan være øget sensibilitet i form af dysæstesi (ubehagelig, ikke smertefuld følelse ved berøring), hyperalgesi (øget smerteoplevelse ved smertefuldt stimulus) og allodyni (smerter fremkaldt af et normalt ikke smertefuldt stimulus).

Neurogene smerter ses typisk efter amputationer (fantomsmarter), ved herpes zoster både i den akutte fase og som postherpetisk neuralgi, ved forskellige former for polyneuropathi (DM, alkoholisme, efter stråle- og kemoterapi, Guillan Barré og CIPN).

Medikamentel behandling: Er vanskeligere at behandle end de øvrige smertetyper og det er ofte ikke muligt at gøre patienten helt smertefri. Der kan anvendes tricykliske antidepressiva, antikonvulsiva og/eller opioider.

Smerteintensitet

Det kan være meget vanskeligt at vurdere smerteintensitet hos kritisk syge patienter og det er vist, at observatør-baseret vurdering ofte vil underestimere problemet. Der bør derfor anvendes et scoringssystem til vurdering af intensiteten og effekten af den iværksatte smertebehandling⁵. Der er forskellige metoder, som kan anvendes til "**vågne**" patienter, der kan medvirke til undersøgelsen:

- Patientens egne oplysninger er den mest troværdige og valide metode.
- Numeric rating scale (NRS), 0-10 punkts skala, hvor 10 repræsenterer værst tænkelige smerter.
- Visual analogue scale (VAS) - deskriptiv skala fra "ingen smerte" til "værst tænkelige smerter".

Hos **bevidstheds påvirkede patienter**, der ikke kan medvirke til en scoring, kan anvendes:

- Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)⁶
- Behavioral Pain Scale (BPS)⁴

Strategi for smertebehandling

Alle patienter skal vurderes mhp forekomst af smerter. Har patienten smerter, skal en beskrivelse af disse om muligt omfatte

- Lokalisation
- Smertetype/-kvalitet
- Intensitet
- Forværende og lindrende faktorer
- Om smerterne er spontane, tilstede i hvile eller udløst af diverse procedurer

For alle patienter med smerter skal der lægges en smerteplan, hvor følgende forhold bør overvejes:

- Mål for analgesien. I de fleste tilfælde er det hensigtsmæssigt, at tilstræbe smertefrihed i hvile for at undgå opioid overdosering og deraf følgende bivirkninger.
- Ordination af analgetika, der tager højde for smertetype/-kvalitet (differentieret smertebehandling).
- Ved somatiske nociceptive smerter og/eller viscerale smerter er en kombination af opioider og non-opioide analgetika ofte en fordel, da der opnås en større analgetisk effekt end højere doser opioid alene kan give.
- Faste doseringsintervaller eller kontinuerlig infusion af opioid er at foretrække, idet forebyggelse af smerter er mere effektivt end behandling af eksisterende smerter.
- Der skal foreligge pn ordinationer til behandling af gennembrudssmerter (15-20 % af døgn dosis).
- Effekt af iværksat behandling skal kontrolleres med jævne mellemrum ved anvendelse af smertescore (minimum dagligt) og justeres ved behov afhængig af terapeutisk response.
- Kontinuerlig opioid infusion skal minimeres både mht. dosis og infusionsperiode, da lang infusionsperiode og høj dosis kan medføre akkumulation og dermed risiko for overdosering og efterfølgende udvikling af abstinenser.
- Bivirkninger til behandlingen og komplikationer skal behandles. Husk at ordinere laksantia ved brug af opioider.

Procedurerelaterede smerter:

- Der skal foreligge plan for analgetika til anvendelse ved smertevoldende procedurer.
- Effekten af denne behandling skal afventes, inden procedurer udføres.
-
- Patienter med præeksisterende kroniske smerter:
- Som hovedregel bør igangværende behandling af kroniske smerter fortsættes.
- Hvis det ikke er muligt at fortsætte en igangværende behandling med opioid (f.eks. depotformulering), skal der gives anden behandling i ekvivalenteriske doser for at undgå abstinens udvikling.
- Patienter med kroniske smerter i langtidsbehandling med opioid har pga. tilvænnings behov for større opioid doser end ikke tilvænnede patienter ved akutte smerter.

Patient-kontrolleret analgesi (PCA) resulterer i stabile koncentrationer, god kvalitet af smertebehandlingen, mindre sedation, mindre opioid forbrug og potentielt færre bivirkninger hos ikke-kritisk syge patienter. Denne administrationsform er sjældent indiceret til kritisk syge patienter, men kan anvendes i udvalgte tilfælde ^{7,8}.

Behandling

Ikke-farmakologiske interventioner

Passende lejrning, frakturstabilisering mv.

Farmakologiske interventioner

Opioider

Generelt for opioider

- Valg af præparat afhænger af stoffets farmakologiske effekt og potentielle bivirkninger.

- Udover til smertebehandling er opioider nyttige ved behandling af patienter med respirations insufficiens, da de effektivt reducerer den subjektive følelse af lufthunger. Er ikke angstdæmpende og medfører ikke amnesi.
- Ved dosering efter vægt anvendes ideelvægt frem for aktuel vægt.
- Det kan være nyttigt at pausere indgift af analgetika for at afdække eventuel overdosering
- Skift af opioid er en mulighed hos patienter, der oplever opioid relaterede bivirkninger eller tolerans udvikling, der medfører dårlig smertekontrol
- Ingen evidens for forskel i analgetisk effekt mellem de forskellige opioider, når der anvendes ekvianalgetiske doser

Bivirkninger

Allergier: Egentlig IgE-medieret allergi er sjælden og forekommer især ved behandling med morfin.

Arytmier: Ses især i forbindelse med metadon, der kan give QT forlængelse.

CNS påvirkning: Sedation, hallucinationer og konfusion. Ofte udtryk for overdosering. Problemet kan reduceres ved omhyggelig dosis justering.

Respirationsinsufficiens: Alle opioider giver dosisafhængig respirationsinsufficiens, om end der hurtigt udvikles tolerance for denne bivirkning. Vil ofte være forudgået af øvrige CNS bivirkninger.

Hypotension: Ses specielt hos volumen-depleterede. Ses hyppigere efter morfin end fentanyl.

Urinretention: Sjældent et problem hos intensiv patienter, da de oftest har KAD.

Kvalme og opkastninger/forsinket ventrikeltømning: Kan udløses af alle opioider og kan være såvel centralt som perifert udløst. Behandles med antiemetika om nødvendigt kombinationsbehandling med præparater med forskellige angrebepunkter. Dosis justering vigtig. Eventuelt skift til andet opioid.

Obstipation. Opstår hos næsten alle patienter og tolerans udvikling kan ikke forventes. Behandling med laksantia bør derfor altid iværksættes hos patienter med forventet længerevarende behandling. Der skal anvendes præparater med såvel blødgørende som peristaltikfremmende effekt.

Kløe: Specielt for morfin ses histaminfrigørelse med kløe og bronkospasmer. Antihistamin er som regel ineffektivt. Dosisjustering eller skift af opioid kan undertiden afhjælpe problemet.

Svedtendens: Svedudbrud kan optræde pludseligt, hyppigt om natten og kan være profust. Der udvikles sjældent tolerans. Kan forsøges behandlet med baklofen eller clonidin.

Abstinenser: Længerevarende behandling med opioider medfører fysisk afhængighed og dermed risiko for abstinenssymptomer ved brat seponering. Symptomdebut afhænger af de enkelte opioiders halveringstid. Forebygges ved gradvis aftrapning eller skift til stof med længerevarende effekt (eks. metadon) (se afsnittet om abstinensstilstande).

Toleransudvikling: Opioid tolerance er et fænomen, hvor en gradvis dosisøgning over tid er nødvendig for at opretholde en uændret farmakologisk effekt. Når en patient har behov for stigende doser opioid, kan det skyldes, at smertetilstanden er forværret, at der er udviklet tolerans eller at smerterne ikke er opioid-følsomme.

Hyperalgesi: Defineres som en øget smerteoplevelse ved stimulus, der normalt er smertefuldt. Er beskrevet hos patienter i længerevarende højdosis opioidbehandling, især hos cancer smerter, men ses også hos stofmisbrugere i vedligeholdelsesbehandling og hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. Er endnu ikke velbeskrevet blandt patienter indlagt på intensiv afdeling, men kan formentlig ses hos langtidsindlagte⁹.

Opioid rotation

Ved opioid rotation forstås skift fra et opioid til et andet. Kan anvendes, hvis der er utilstrækkelig effekt af det anvendte opioid, hvis der er uacceptable bivirkninger ved nødvendige doser af det pågældende opioid eller ved u hensigtsmæssig stor tolerans-udvikling overfor det anvendte præparat.

Omstilling fra intravenøs administration til peroral opioid-indgift

- Når peroral indgift er påbegyndt, aftrappes opioid-infusionen gradvist over 24 timer.
- I omstillingsfasen er det ofte nødvendigt at give supplerende doser intravenøst, da ekvipotent dosis er vanskelig at beregne.
- Indtil målet for smertebehandlingen er nået, justeres dosis daglig under hensyntagen til de ekstra doser, der er givet for at opnå basis smertedækning.
- Målet er smertefrihed i hvile med mindst mulig dosis.
- Husk altid pn ordinationer til intravenøs indgift.
- Se evt. afsnittet vedr. opioid abstinensstilstande.

Præparater

Her omtales de hyppigst anvendte opioider på intensiv afdeling⁹.

Fentanyl

- Semisyntetisk μ -receptorselektiv opioid agonist.
- Velegnet til behandling af akutte smerter i en kortere periode.
- Der er maksimal analgetisk effekt 4-5 minutter efter intravenøs administration og medfører derfor hurtig smertekontrol.
- Effekten af enkeltdosis er kortvarig, omkring 30 minutter.
- Velegnet til procedure relaterede smerter.
- Kan administreres parenteralt og transdermalt.
- Ved behov for hyppig dosering, kan det gives som kontinuerlig infusion.
- Ingen aktive metabolitter og kan derfor anvendes til nyreinsufficente patienter.
- Akkumuleres efter længerevarende kontinuerlig infusion, idet halveringstiden stiger med varigheden af administration.
- Fentanyl kan administreres transdermalt hos hæmodynamisk stabile patienter med længerevarende behov for opioid behandling, der allerede er smertedækkede med opioid.
- Fentanylplaster er ikke velegnet til opioidnaive patienter.
- Efter applicering af plasteret kan der først forventes maksimal effekt efter 12-24 timer.
- Ophør af effekten opstår ligeledes ikke i tilknytning til fjernelse af plasteret, men kan først forventes efter 12-24 timer.

Sufentanil

- Syntetisk μ -selektiv opioidagonist.
- Sufentanil er et kraftigt virkende og har 7-10 gange større affinitet for μ -receptorerne end fentanyl.
- Begyndende virkning 1-2 minutter efter intravenøs indgift.
- Maksimal virkning efter 12-15 minutter
- Virkningsvarighed < 30 minutter
- Metaboliseres i leveren til bl.a. en farmakologisk aktiv metabolit (ca. 10 % så aktiv som moderstoffet).
- Forsigtighed ved Myasthenia gravis, hvor det kan medføre ukontrolleret hypotension.
- Skal anvendes med forsigtighed ved nedsat lever- og nyrefunktion.

Morfin

- Ren agonist med overvejende effekt på μ -receptorer.

- Der er maksimal analgetisk effekt på mindre end 10 minutter efter intravenøs administration.
- Effekten af enkeltdosis ca. 3 timer.
- Kan administreres parenteralt, peroralt og rectalt. Biotilgængelighed efter rectal administration svarer til peroral administration.
- Kan gives i refrakte doser eller som kontinuerlig infusion.
- Metaboliseres til det inaktive stof morfin-3-glukoronid (80 %) og en biologisk aktiv metabolit morfin-6-glukoronid (20 %), der er ca. 2-4 gange så aktivt som morfin og akkumuleres ved nyreinsufficiens.
- Tåles godt af leverinsufficente patienter.
- Eliminationen forsinket efter længerevarende brug.

Ketogan

- Ren μ -agonist tilsat spasmolytikum.
- Der er maksimal analgetisk effekt på mindre end 10 minutter efter intravenøs administration.
- Kan administreres parenteralt, peroralt og rectalt. Biotilgængelighed efter rectal administration er som efter peroral administration.
- Teoretisk effekt på tilstande med spasmer (eks. koliksmærter).
- Kan anvendes til nyreinsufficente patienter.

Oxycodon

- Semisyntetisk μ - og muligvis κ -receptor agonist
- Findes i en korttids-virkende form til peroral og parenteral anvendelse og som depotpræparat.
- Der er maksimal analgetisk effekt indenfor 5-8 minutter efter intravenøs administration.
- Metaboliseres i tarm og lever til overvejende inaktive metabolitter.
- Kan anvendes hos nyreinsufficente patienter.

Remifentanyl

- Syntetisk morfin lignende analgetikum
- Metaboliseres i blodet af esteraser uafhængigt af organfunktioner og akkumuleres derfor ikke.
- Er meget styrbart.
- Kan anvendes til korterevarende smertebehandling.
- Inden seponering skal det overvejes, om patienten har behov for fortsat smertebehandling og i givet fald skal denne iværksættes.
- Velegnet til korterevarende smertevoldende procedurer eksempelvis skiftninger.
- Kan bruges som led i sedation af patienter, hvor hyppig neurologisk vurdering er nødvendig (jf. afsnittet vedr. sedation).

Metadon

- Ren syntetisk μ -receptor agonist og NMDA-receptor antagonist.
- Kompleks farmakokinetik, der medfører risiko for akkumulation.
- Doseringsintervallet er kortere ved anvendelse til smertebehandling sammenlignet med vedligeholdelsesbehandling af opioid misbrugere.
- Ingen aktive metabolitter og kan derfor anvendes til nyreinsufficente patienter.
- Kan administreres parenteralt og peroralt.

- Absorberes let efter peroral indgift.
- Biotilgængeligheden høj over 80 %.
- Velegnet i forbindelse med aftrapning af opioider med kort virkningsvarighed.

Alfentanil

- Syntetisk ren opioidagonist. Fentanylderivat.
- Der opnåes maksimal virkning inden for 2 minutter efter intravenøs indgift.
- Virkningsvarighed 6-15 minutter.
- Velegnet til procedure relaterede smerter.
- Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter.
- 1% udskilles uomdannet gennem nyrerne.
- Clearance af alfentanil kan nedsættes ved samtidig indgift af CYP3A4-hæmmere såsom amiodaron, Clarithromycin, Erythromycin, Fluconazol og Voriconazol

Petidin

- Bør generelt undgås hos kritisk syge patienter, da aktive metabolitter kan nedsætte krampetærsklen specielt hos nyreinsufficiente.

Non-opioide analgetika

Paracetamol

- Virkning: Har analgetisk og antipyretisk effekt.
- Farmakokinetik: Absorberes næsten 100 % efter peroral/sonde administration.
- Indikation: Somatiske nociceptive smertetilstande af let til moderat intensitet. Kan potentiere effekten af opioider.
- Dosering: Reduceret dosis ved leverinsufficiens.
- Bivirkninger: Er sjældne ved terapeutisk dosering.

NSAID

- Brugen begrænset hos kritisk syge patienter pga. bivirkninger i form af gastrointestinal blødning, blødningstendens pga. trombocyt inhibition og nyreinsufficiens.
- Kan overvejes til korterevarende behandling af drænsmerter.

Tricykliske antidepressiva

- Anvendes til behandling af neurogene smertetilstande.
- Har selvstændig analgetisk effekt, der opnås uden antidepressiv virkning.
- Analgetisk effekt opnås ved betydelig lavere dosering, end antidepressiv dosis.
- Smertelindrende effekt kan forventes indenfor 3-8 døgn.
- Der er ikke væsentlige forskelle i den analgetiske effekt mellem de forskellige præparater.
- Valg af præparat foregår under hensyntagen til de enkelte præparaters sidevirkning.
- Nortriptylin (Noritren^R) er velegnet, hvis der ønskes opkvikkende effekt. Gives derfor i løbet af dagtiden. Dosis 10 mg x 2, op til 25 mg x 3.
- Amitriptylin har sederende effekt og gives derfor bedst om aftenen. Dosis 25 mg x 1 op til max. dosis 100 mg.

Antikonvulsiva

- Anvendes til behandling af neurogene smertetilstande og eventuelt kolik-smerter og tenesmi.

- Dokumenteret effekt af gabapentin og pregabalin på perifere neurogene smerter.
- Begge præparater udskilles uomdannet i nyrerne, hvorfor dosis tilpasses creatinclearance og eventuel hæmodialyse (jvf. tabel nedenfor).
- Effekten indtræder i løbet af 1-3 uger.
- Kan medføre sedation.
- Ved ophør af behandling skal denne aftrappes over 1-2 uger.

Dosering af gabapentin under hensyntagen til nyrefunktion:

Creatinin-clearance (ml/min)	Total døgndosis (mg/dg)	Doseringshyppighed
> 60	900 - 3600	Fordelt på 3 doser
30-60	400 -1400	Fordelt på 2 doser
15-30	200 - 700	Gives 1 gang dagligt
< 15	100 - 300	Gives 1 gang dagligt

Der kan undertiden opnås bedre behandlings response ved neurogene smerter, når tricykliske antidepressiva kombineres med antikonvulsiva.

Adjuverende behandling

Nerveblokader

- Ved udvalgte smertetilstande kan anvendes perifere og centrale nerveblok.

Clonidin

- Centralt virkende alfa-adrenerg agonist.
- Potenserer effekten af opioider og kan derfor anvendes som adjuvans til opioid behandling.
- Velegnet til behandling af opioid abstinenser.
- Virker antihypertensivt, analgetisk og sederende.
- Bivirkninger i form af mundtørhed, depression og søvnforstyrrelser.
- Kontraindikationer: Alvorlig bradyarytmi som følge af syg sinus knude syndrom, 2. eller 3. grads AV-blok.
- Dosisjustering ved nyreinsufficiens er ikke nødvendig.
- Skal aftrappes gradvist over 2-4 dage for at undgå rebound hypertension.
- Dosis 150 µg x 3 daglig iv. Eventuelt 75 µg x 6 daglig iv ved for kraftig effekt af enkeltdosis.
- Peroral dosering 100 – 200 µg x 2-4 dagligt po.

Konklusion

Smerter er hyppigt forekommende blandt kritisk syge patienter indlagt på en intensiv afdeling. En systematisk og omhyggelig evaluering af smerter bør derfor gennemføres minimum en gang dagligt hos alle patienter og derudfra lægges en plan for smertebehandling. Denne skal om muligt tilgodese forskellige smertekvaliteter og omfatte en differentieret behandlingsstrategi. Behandlingen bør omfatte såvel hvilesmerter som procedurerelaterede smerter. Effekten af den iværksatte terapi bør kontrolleres med jævne mellemrum ved anvendelse af et relevant scoringsystem og justeres ved behov afhængig af det terapeutiske response.

Angst

Definition

Er en tilstand med vedvarende ængstelse og med et autonomt beredskab som respons på reelle og/eller potentielle trusler ¹⁰.

Introduktion

Indlæggelse på en intensiv afdeling betyder ofte, at patienten er i en potentielt livstruende tilstand. Dette kan for den enkelte patient i sagens natur føre til bekymring og angst. Denne bekymring og angst kan forstærkes af insufficient smertebehandling, kvælningfølelse, kontroltab, kommunikationsvanskeligheder, respiratorterapi, forstyrrelser af søvnmønster, isolation, tilstedeværelse af invasive og enterale katetre, infusionsslanger, trachealtube samt monitoreringsalarmer ^{11;12}.

Beskrivelse

Angst er en subjektiv følelse, som ikke altid er forbundet med objektive fund. Imidlertid kan angst give de samme symptomer som ses i forbindelse med smerter og delirium. Patienten kan således få vejtrækningsbesvær med dårlig compliance til respiratorbehandlingen, blodtrykstigning, pulsstigning og svær uro eller aggressiv adfærd ¹³. Angst kan være selvstændigt optrædende, men ses også ofte som ledsage-symptom ved smerter, delirium, abstinens eller dyspnø.

Strategi

Forebyggelse

At skabe imødekomme, professionelle og rolige omgivelser. Information om sygdom og behandling skal gives under hensyntagen til patientens ønske og behov såvel ved indlæggelsen, som løbende under indlæggelsen.

Behandling

Identifikation og erkendelse af, at en patient er angst eller har udviklet angst uden objektive symptomer kan være vanskelig. Såvel den intuberede, som den ikke intuberede patient kan have svært ved at beskrive denne følelse.

Det er vigtigt at sikre, at angsten ikke er et ledsage symptom til eksisterende smerter, delirium, abstinens eller dyspnø. Såfremt dette er tilfældet målrettes behandlingen disse tilstande.

Nonfarmakologisk behandling

En nonfarmakologisk tilgang til behandling af angst er altid at fortrække, hvis det er praktisk muligt. Nonfarmakologiske tiltag kan være: Verbalt og fysisk nærvær af personale og familie, etablering af en nonverbal entydig kommunikation (blik, hovedrysten, håndtryk etc.), lejringsændring, musik, højtlesning, rolige omgivelser, bevægeøvelser, massage, mm ^{12;14}.

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling kan være påkrævet, men nonfarmakologiske tiltag skal altid supplere den farmakologiske behandling.

Benzodiazepiner

- Har anxiolytisk effekt og er 1.valgspræparat til behandling af angst.

- Har endvidere amnestisk, sedativ/hypnotisk, antikonvulsiv og muskelafslappende effekt.
- Nogle patienter, især ældre, kan have en paradoks virkning med agitation, trods eskaleret behandling.
- Ved behov for længerevarende behandling er peroral administration at foretrække.
- I forbindelse med akut behandling kan intravenøs administration af enkelt doser anvendes.

Olanzapin

- 2. generations antipsykotikum med nogen sedativ og angstdæmpende effekt
- Stoffet kan administreres peroralt eller per sonde (smelttablet).
- Dosering i forbindelse med angst: 5-10 mg en gang i døgnet.

Opioider

- Kan foruden analgetisk effekt også have en mild eller moderat anxiolytisk effekt.

Konklusion

Angst er en hyppigt forekommende følelse hos den intensivt behandlingskrævende patient.

Tilstanden kan være uden objektive fund, men kan forårsage puls- og blodtryksstigning, svær uro og aggressiv adfærd samt dårlig compliance til given respiratorterapi.

Angst forebygges ved at skabe informative, imødekommende, professionelle og rolige omgivelser.

Behandlingen er primært nonfarmakologisk med tryghedsskabende tiltag som verbalt og fysisk nærvær. Ved akut behandlingsbehov gives benzodiazepin.

I de tilfælde hvor angst optræder som ledsagefænomen til smerter, delirium, abstinenser eller dyspnø, målrettes behandlingen disse tilstande.

Delirium

Definition

Delirium defineres som et forstyrret og svingende bevidsthedsniveau med problemer med at fastholde og skifte opmærksomheden. Der ses kognitive forstyrrelser som hukommelsestab, desorientering og taleforstyrrelser eller udvikling af en ændret opfattelsesevne som ikke skyldes en allerede eksisterende demens. Tilstanden udvikles over en kort periode (som regel timer til dage) og har en tendens til at variere i løbet af døgnet. Hallucinationer ses hyppigt, men er ikke et nødvendigt symptom for at kunne sige, at patienten har delirium ¹⁵.

Intensivdelirium

Defineres som delirium opstået under indlæggelse på intensiv afdeling.

Introduktion

Forekomsten af delirium blandt intensivpatienter er høj. I et dansk studie fandtes 40 % af patienterne delirøse¹⁶, incidenser på 50-80 % opgives dog ofte^{17;18}. Tilstanden er svær at opdage, især den hypoaktive form, med mindre patienterne screenes systematisk¹⁸.

Delirium hos respiratorbehandlede intensivpatienter er associeret med øget 6-måneders mortalitet, flere dage med respiratorbehandling og længere indlæggelse på intensiv og på sygehuset^{17;19;20}. Antallet af dage med delirium under indlæggelsen på intensiv har formentlig også betydning: Et studie har vist, at for hver dag, patienterne har delirium øges ét-års mortaliteten med 10 %²¹.

Beskrivelse

Delirium hos intensivpatienter er en bevidsthedsforstyrrelse opstået som følge af svær akut sygdom og ikke en psykiatrisk lidelse som sådan. Delirium bør således betragtes som endnu et organsvigt på linje med f.eks. nyresvigt.

Delirium opdeles i en hyperaktiv, en hypoaktiv og en blandet form. Patienter med hyperaktivt delirium er typisk agiterede, rastløse, psykomotorisk hyperaktive og har tendens til selvseponering af tuber, drop mm. De kan være aggressive og emotionelt labile.

Patienter med den hypoaktive form er typisk tilbagetrukkede, apatiske, sløve og psykomotorisk hypoaktive. De kan udvise tegn på depression og har forlænget reaktionstid.

I det danske studie havde 12% af patienterne med delirium hyperaktivt delirium, 71% hypoaktivt og 17% blandet delirium¹⁶.

Patogenese

Patogenesen bag udvikling af delirium er multifaktoriel og kun delvis belyst.

Talrige studier har beskæftiget sig med disponerende faktorer til udvikling af delirium, men kun få studier omhandler patienter på intensiv²². Faktorerne kan deles op i de ikke korrigerbare og de potentielt korrigerbare faktorer. Nedenstående liste er ikke fuldstændig, og faktorerne er ikke i prioriteret rækkefølge^{22;23}:

Ikke korrigerbare faktorer

- Tidligere delirøse episoder.
- Alder.
- Tobaks- og alkoholforbrug.
- Diverse former for misbrug.
- Comorbiditet, især allerede tilstedeværende demens.

Potentielt korrigerbare faktorer

Faktorer associeret til den akutte sygdom, der har ført til indlæggelse på intensiv afdeling:

- APACHE II / SAPS-score.
- Indlæggelsestiden på intensiv.
- Medicin, især benzodiazepiner, opioider og steroid, men talrige stoffer er nævnt.
- Infektioner.
- Smerter.
- Hypoxi, acidose, elektrolytforstyrrelser.
- Hæmodynamisk instabilitet.
- Patient / respirator samarbejdsvanskeligheder.
- Immobilisation.
- Stress, frustrationer.
- Manglende søvn.
- Abstinenser.
- Høre- og synsnedsettelse.

Faktorer associeret til omgivelserne.

- Uro, alarmer.
- Manglende dagslys.
- Manglende mulighed for søvn.

En egentlig psykiatrisk vurdering og diagnostisering af delirium hos intensivpatienter er oftest ikke muligt eller praktisk, specielt ikke ved intuberede intensivpatienter, der ikke kan kommunikere verbalt.

CAM-ICU er en test udviklet til brug for ikke-psykiatrisk uddannet personale til screening for og diagnostisering af delirium hos intuberede patienter²⁴⁻²⁶. Både sensitivitet og specificitet er høj, henholdsvis omkring 90 og 100%. Testen kan udføres på et par minutter. Testen er ikke valideret hos patienter med akutte hjerneskade (traumer, SAH, apopleksi osv.).

Der er endnu ingen studier, der viser, at dødeligheden nedsættes ved screening for og behandling af delirium. Et enkelt studie har dog vist, at systematisk screening for delirium medførte, at flere patienter blev behandlet med haloperidol, men i mindre doser og i kortere tid²⁷, tydende på, at man ved screening og behandling måske kan mildne og afkorte de delirøse episoder.

Strategi

Forebyggelse

En målrettet indsats for at fjerne / mindske de disponerende faktorer til udvikling af delirium hos ældre medicinske patienter og patienter med hoftefraktur nedsætter hyppigheden af delirium, men formentlig ikke sværhedsgraden og recidivfrekvensen^{28;29}.

Der er kun sparsom viden om forebyggelse af delirium blandt intensivpatienter. Et studie har dog vist, at tidlig, aktiv fysio- og ergoterapi i forbindelse med daglig vækning af respiratorpatienter, reducerer antallet af dage med delirium³⁰.

Profylaktisk behandling med haloperidol eller ziprasidone (2. generations antipsykotikum) nedsætter formentlig ikke varigheden af delirium blandt respiratorpatienter³¹. Studiet var dog ikke designet til at afgøre, om antipsykotika er effektive eller ej.

Behandling

Egentlig viden om behandling, såvel non-farmakologisk som farmakologisk, af delirium hos intensivpatienter er yderst sparsom³². Systematisk screening for tilstanden og dermed tidlig diagnostisering og evt behandling, kan måske mildne og afkorte de delirøse episoder²⁷.

Man skal gøre sig klart, at både non-farmakologisk og farmakologisk behandling af delirium er ren symptombehandling. Den endelige behandling skal rettes mod den sygdom, der har ført til indlæggelse på intensiv afdeling. Formålet med behandlingen af delirium må således være, at

lindre patienterne og bringe dem i en tilstand, hvor en intensiv behandling og pleje kan gennemføres.

Non-farmakologisk behandling

Den non-farmakologiske behandling af delirium sigter mod at mindske og om muligt eliminere de disponerende faktorer^{23;32}.

Man skal forsøge at:

- Optimere syn og hørelse.
- Kommunikere med kort tidshorisont (få minutter) og med konkret indhold.
- Orienterer hyppigt i tid og sted.
- Reducere stimuli fra alarmer, TV og personale.
- En døgnrytmeplan er ofte en fordel.
- Mobilisering.
- Forsøge at sikre patienten en god søvn. Man kan forsøge at *forebygge* delirium ved at fastholde en døgnrytme (vågen om dagen, sove om natten), men er patienten først blevet delirøs, bør man kun af uopsættelige årsager vække patienten, når han sover.

Farmakologisk behandling

De to stoffer, der er størst erfaring med til behandling af delirium hos intensivpatienter (hyperaktivt og blandet delirium) er haloperidol og olanzapin. Et studie har vist samme effekt af de to stoffer på delirium, men de patienter, der fik olanzapin, havde ingen bivirkninger, hvorimod lette ekstrapyramidale bivirkninger sås i haloperidolgruppen³³:

Haloperidol

- 1. generations lavdosis-antipsykotikum med ringe sedativ og antikolinerg effekt (dosisafhængigt).
- Kan administreres po eller iv. Størst erfaring haves med iv-administration hos intensivpatienter på baggrund af et studie fra 1987, der viste færre ekstrapyramidale bivirkninger, når stoffet blev givet iv frem for po³⁴. Kun få patienter indgik i dette studie, men i de fleste senere studier er haloperidol givet iv.
- Elektrolytforstyrrelser bør korrigeres før behandling med haloperidol påbegyndes.
- QTc-forlængelse kan ses, torsades de pointes ses yderst sjældent³⁵. Der bør især udvises forsigtighed ved samtidig behandling med andre stoffer, der kan give QTc-forlængelse, f.eks. erythromycin og metadon. Ekg bør foreligge før behandling påbegyndes.
- Forsigtighed bør også udvises hos ældre og hos patienter med leverinsufficiens.
- For hurtig intravenøs indgift kan give hypotension og bradycardi. Doser over 5-10 mg kan med fordel oplandes i 100 ml NaCl og gives over ½ time for at nedsætte risikoen for dette.

Olanzapin

- 2. generations antipsykotikum med nogen sedativ effekt, ringe antikolinerg effekt og færre ekstrapyramidale bivirkninger end haloperidol.
- Kan administreres po / i sonde (smelttabletter, opløses let og kan gives i tynde sonder). Findes også som inj. væske til intramuskulær brug, men erfaring hermed hos intensivpatienter savnes.
- Forsigtighed bør udvises hos ældre og hos patienter med nedsat leverfunktion.

Den farmakologiske behandling af delirium afhænger af, om patienten har hypoaktivt, hyperaktivt eller blandet delirium.

Behandling af hypoaktivt delirium

- Viden om farmakologisk behandling af hypoaktivt delirium hos intensive patienter er yderst sparsom^{23;32;36}.
- Olanzapin kan forsøges, især hvis angst og søvnproblemer er fremherskende. Der gives tbl. olanzapin 5 mg til natten, dosis kan øges til 10 mg x 2.
- Lavdosis haloperidol kan forsøges: Inj haloperidol 2-5 mg iv til natten, evt med øgning til 2-5 mg x 3.

Behandling af hyperaktivt- og blandet delirium

- Olanzapin: Tbl olanzapin 5mg til natten, kan øges til 10 mg x 2.
- Haloperidol³⁶⁻³⁸: Startdosis er ½-5 mg, lav dosis hos ældre, høj dosis hos yngre, svært agiterede. Dosis fordobles hver 20-30 min, til patienten er rolig / ikke delirøs. Meget høje doser, op til 500-1000mg, er beskrevet³⁶⁻³⁸, men ved bolus-doser på 40 mg kan det overvejes ikke at øge dosis yderligere, men i stedet supplere med fenemal eller et benzodiazepin.
- Når patienten er rolig, regnes ud, hvor meget haloperidol patienten har fået, denne mængde deles i fire doser, der fordeles over det næste døgn. Første dosis gives 4 timer efter sidste bolus-dosis.
- Når patienten er vedvarende rolig / uden delirium, halveres dosis hvert døgn.
- Har behandlingen ingen eller kun yderst ringe effekt, bør denne afbrydes / seponeres umiddelbart.
- Sedering: Som sidste udvej til at kontrollere den svært agiterede patient kan sedering komme på tale.

Konklusion

Delirium hos intensivpatienter er en bevidsthedsforstyrrelse opstået som følge af svær akut sygdom. Op mod 80% af patienterne har hallucinationer. Tilstanden opdeles i en hypoaktiv (hyppigst), en hyperaktiv og en blandet form. Tilstanden er hyppig, op mod 80% af patienter på intensiv afdeling oplever delirøse episoder. Tilstanden er svær at opdage med mindre patienterne screenes systematisk, hvorfor dette anbefales.

Delirium hos respiratorbehandlede intensivpatienter er associeret med øget 6-måneders mortalitet, flere dage med respiratorbehandling og længere indlæggelse på intensiv op på sygehuset. CAM-ICU er en test, der kan bruges til screening for og diagnostisering af delirium. Både sensitivitet og specificitet er høj, henholdsvis omkring 90 og 100%.

Egentlig viden om forebyggelse og behandling, såvel non-farmakologisk som farmakologisk, af delirium hos intensivpatienter er yderst sparsom. Ingen studier viser endnu, at dødeligheden nedsættes ved screening for og behandling af delirium. Et enkelt studie tyder dog på at systematisk screening for delirium og tidlig behandling heraf måske kan mildne og afkorte de delirøse episoder. Behandling af delirium, såvel non-farmakologisk som farmakologisk, er ren symptombehandling. Den endelige behandling af delirium er behandling af den tilgrundliggende lidelse. Behandlingen sigter mod at lindre patienterne og bringe dem i en tilstand, hvor en intensiv behandling og pleje kan gennemføres.

Forebyggelse og nonfarmakologisk behandling af delirium sigter mod at minimere eller fjerne de potentielt korrigerbare faktorer, der disponerer til udvikling og vedligeholdelse af delirium. Til farmakologisk behandling af hypoaktivt delirium anbefales olanzapin eller lav-dosis haloperidol. Til farmakologisk behandling af hyperaktivt og blandet delirium anbefales olanzapin eller højdosis haloperidol.

Dyspnø

Definition

Dyspnø defineres som en subjektiv fornemmelse af ubehag ved vejrtrækning, lufthunger eller kvælning^{10;39}.

Introduktion

Dyspnø kan optræde trods objektivt upåfaldende respirationsmønster, men har oftest organisk grundlag. Fornemmelsen kan fremkalde angst og agitation samt vanskeliggøre patientens accept af nødvendig terapi, herunder respiratorbehandling. Behandlingen bør rettes mod udløsende årsager, men kan ved utilstrækkelig effekt heraf nødvendiggøre sedation.

Beskrivelse

Symptomer

Takypnø, overfladisk vejrtrækning, øget svedtendens, takykardi, og/eller brug af accessoriske respirationsmuskler med udvikling af hypoksæmi og/eller hyperkapni. Dyspnø kan være tilstede, selvom der er en acceptabel blodgasanalyse³⁹ også hos den respiratorbehandlede patient⁴⁰.

Årsager

- Respiratoriske: Bronkospasme, pneumothorax, infektion, luftvejsobstruktion (ødem, sekret, aspiration, fremmedlegeme), lungeemboli og atelektase.
- Kardiovaskulære: Akut myokardie infarkt, hjertesvigt, hjertetamponade, hypovolæmi, anæmi³⁹.
- Angst og smerte.
- Ikke-optimal respiratorindstilling⁴⁰. Skal overvejes, hvis patienten angiver dyspnø også selvom patienten umiddelbart har respirationsbevægelser synkront med respiratoren og en normal syre-base status⁴¹. Udover ukoordinerede thorax-abdominal bevægelser, kan tegn på respirator-patient asynkroni være angst, agitation, takypnø, brug af accessoriske respirationsmuskler, takykardi, hypotension og arytmier.

Strategi

Forebyggelse

Sikre at patienten er rolig og tryk (smertefri, informeret og accepterer behandling).

- SuffICIENT ilttilbud og CO₂ udluftning herunder optimal respiratorindstilling og optimering af hæmodynamik.
- Hyppig kontrol af syre-base status.
- Sedation ved kritisk hypoxæmi/hyperkapni.

Behandling

Observation og monitorering af patienten, således at vejrtrækningsbesvær erkendes og behandles så tidligt som muligt.

Nonfarmakologisk behandling

Følgende undersøgelser kan anvendes til vurdering af årsagen¹⁰:

- Inspektion af thorax-/abdominal bevægelser, lungestetoskopi, respirationsfrekvens, BT.
- Blodgas analyse, pulsoxymetri, end-tidal CO₂.

- Respirator-værdier: Tidalvolumen, compliance, evt. forekomst af auto-PEEP, luftvejstryk.
- Rtg. af thorax, endoskopi af øvre luftveje, ultralyd af thorax, EKG.

Terapien rettes mod udløsende årsager, som søges korrigeret:

- Ved luftvejsproblemer overvejes trachealsugning, BAL, korrektion af tubeplacering.
- Drænage af evt pneumothorax eller pleural ansamling.
- Optimering af respiratorindstillinger.

Farmakologisk behandling

- Opioider. Kan foruden analgetisk effekt også have en lindrende effekt på lufthunger.
- Bronkodilaterende medikaminae ved bronkospasmer.

Såfremt disse tiltag ikke bedrer tilstanden, bør patienten kortvarigt sederes.

Konklusion

Dyspnø er en subjektiv oplevelse af lufthunger, som kan forekomme såvel hos den uintuberede som hos den respiratorbehandlede patient. Dyspnø kan optræde trods objektiv ukompliceret vejrtrækning og normal blodgasanalyse. Kan inkludere symptomer som angst, agitation, takypnø, brug af accessoriske respirationsmuskler, takykardi, hypotension og arytmier. Hos den respiratorbehandlede patient kan ses ukoordinerede thorax- og abdominal bevægelser. Forebygges ved information af patienten, passende analgesi samt observation og monitorering af såvel respiration, cirkulation som respiratorindstilling. Behandlingen rettes om muligt mod den udløsende årsag.

Abstinensstilstande

Definition

Abstinens betyder afholdenhed og abstinenssymptomer optræder efter en reduktion af eller ophør af anvendelse/indtagelse af et stof, som forud for dette har været anvendt regelmæssigt. Abstinenssymptomer er resultatet af fysisk afhængighed.

Introduktion

Abstinenssymptomer, der undertiden kan være livstruende, optræder ikke sjældent blandt kritisk syge patienter som følge af alkoholoverforbrug. Tilbageholdenhed med rutinemæssig anvendelse af sedativa må forventes at medføre et øget behov for behandling af alkoholabstinenser. Derudover ses abstinenssymptomer jævnligt som følge af anvendelse af opioid og/eller benzodiazepin forud for indlæggelsen eller i forbindelse med længerevarende indgift af disse stoffer under indlæggelsen. Nikotin er ligeledes fysisk afhængigheds skabende og kan medføre ufarlige abstinenssymptomer ved ophør.

Symptomerne afhænger af det anvendte stof. Efter indgift/anvendelse af stoffer med kort halveringstid (alkohol og visse opioider) ses abstinens-symptomerne kort tid efter afbrydelse af indgiften, mens der kan gå dage efter seponering af stoffer med lang halveringstid. Forsinket clearance af det aktive stof/aktive metabolitter og dermed senere udvikling af abstinens-symptomer kan ses ved påvirket nyre- og lever funktion.

Det er vigtigt at observere patienter med kendt afhængighedsskabende forbrug/misbrug omhyggeligt for udvikling af abstinenssymptomer. Derudover bør patienter, der har været behandlet længere tid under indlæggelsen med analgetika/sedativa, monitoreres nøje efter ophør af eller reduktion af disse.

Alkohol-abstinenser

Symptomer

Alkoholabstinensstilstand er et symptomkompleks, der opstår hos alkoholafhængige individer efter nedgang i eller ophør af et forudgående stort forbrug af alkohol. De udløses i forbindelse med et fald i koncentrationen af alkohol i CNS og kan derfor ses, selvom patienten stadig har alkohol i kroppen, fx visende sig ved høj alkoholpromille målt ved alkoholmeter test⁴².

Typisk udvikles de første abstinenssymptomer inden for de første 6-24 timer efter sidste alkoholindtagelse og varer i de fleste tilfælde 1-3 døgn. Skulle der optræde abstinenslignende symptomer senere i forløbet, bør andre årsager til symptomerne søges.

Fysiske symptomer

Tremor, sved, rastløshed, søvnløshed, koncentrationsbesvær, psykomotorisk uro, kvalme, opkastninger, påskyndet puls og evt. let blodtryksforhøjelse og let temperaturforhøjelse.

Psykiske symptomer

Tristhed, indre psykisk uro, synshallucinationer og konfusion.

Delirium Tremens

Er resultatet af ingen behandling eller underbehandling af en alkohol-abstinensstilstand og er den mest alvorlige manifestation af alkohol abstinens. Udvikles typisk 3-5 døgn efter sidste alkoholindtagelse, men der kan gå helt op til en uge.

Tilstanden er karakteriseret ved

- fluktuerende forstyrrelser af bevidsthedsniveau og opmærksomhed,
- kognitive forstyrrelser, inkl. desorientering,
- psykomotorisk uro, forstyrret søvn-vågen rytme,
- forværring af autonome funktioner (eks. svedtendens, kvalme, tremor)
- forværring af de psykologiske symptomer, inkl. angst.

Klinisk ligner delirium tremens øvrige delirøse tilstande, men karakteristisk er de udtalte autonome forstyrrelser og visuelle hallucinationer ofte i form af diminutive dyrevisioner.

Ubehandlet er delirium tremens livstruende med en dødelighed på op til 20 %, mens sufficient behandlede tilfælde har en dødelighed på cirka 1 %⁴³.

Alkoholabstinens kramper

Optræder hyppigst indenfor 48 timer efter ophør af alkohol indtagelse. Der ses ofte samtidig symptomer på alkoholabstinensstilstand. Risikofaktorer for udvikling er en anamnese med tidligere abstinenskramper, stort alkoholforbrug og mange tidligere afrusninger. Kramper kan også ses ved akut alkoholintoxikation. Det er derudover vigtigt at være opmærksom på, at alkohol afhængige personer har en øget forekomst af hovedtraumer, som kan være årsag til kramper. I disse tilfælde bør der foretages CT af cerebrum⁴³.

Klinisk klassifikation

Grad 1 (Simpel abstinensstilstand). Patienten er præget af sved, tremor, indre uro, søvnløshed, påskyndet puls og evt. let blodtryksforhøjelse og *let* temperaturforhøjelse.

Grad 2 (Truende delirium). Symptomer som ved grad 1, samt hallucinationer på syn eller hørelse eller begge dele.

Grad 3 (Delirium tremens). Symptomer som ved grad 2, samt bevidsthedsplumring, dvs. at patienten er desorienteret.

Behandlings-strategi

Behandling med sederende medicin

- Ved behandling af patienter med alkohol abstinenssymptomer kan det være hensigtsmæssigt, at anvende en abstinensscore til vurdering af tilstanden og effekt af behandlingen (se bilag). (reference: Kristensen CB, Rasmussen S, Dahl A et al. The withdrawal syndrome scale for alcohol and related psychoactive drugs: Total scores as guidelines for the treatment with phenobarbital. Nordisk psykiatrisk tidsskrift 1986; 40: 139-146).
- Barbiturater og benzodiazepiner har formentlig en ligeværdig effekt i relation til behandling af abstinenssymptomer, men effekten af benzodiazepiner er betydeligt bedre undersøgt end barbituraternes. Benzodiazepiner har flere fordele, især i form af færre bivirkninger og risici, ligesom der findes en specifik antidot i tilfælde af forgiftning. Benzodiazepiner bør derfor være førstevalgspræparat. Det er hensigtsmæssigt at vælge et benzodiazepin med så lille misbrugspotentiale som muligt og en lang halveringstid, som f. eks chlordiazepoxid.
- Barbiturater kan være effektive hos patienter, der er upåvirkelige af behandling med benzodiazepiner.
- Clonidin synes også at have effekt på abstinenssymptomer, men der er ikke dokumentation for en forebyggende effekt på delir eller abstinenskramper⁴³.
- Ved en abstinensscore på 2 eller derover påbegyndes behandling.
- *Peroral behandling*
- Chlordiazepoxid (Klopoxid^R, Risolid^R) 50 – 100 mg per os per dosering eller
- Phenobarbital (Fenemal^R) 100 – 200 mg per os per dosering.
- *Intravenøs behandling*
- Diazepam 10 mg iv per dosis eller
- Phenobarbital (Fenemal^R) 100 mg iv per dosering
- Propofol som kontinuerlig infusion doseret efter effekt (kræver ofte intubation)
- Tilstanden vurderes 1 gang per time og doseringen fortsættes, indtil patienten falder til ro.
- Der doseres altid efter patientens kliniske tilstand.
- Abstinensbehandling kan forventes afsluttet i løbet af 3-4 døgn⁴²⁻⁴⁶

Adjuverende behandling

B-vitamin behandling

Grad 1 (Simpel abstinensstilstand):

- Tabl. Thiamin 300 mg x 1 peroralt og
- Tabl. B-combin Forte 1 tabl. x 3 daglig.

Grad 2 og 3 (Truende delirium og Delirium tremens):

- Inj. Thiamin 200 mg x 1 daglig iv og
- B-combin Forte 2 ml iv i 10 dage (4).

Understøttende behandling

Rehydrering og korrektion af evt. elektrolytdeficit efter almindelige principper. Husk at give Thiamin inden indgift af glukose.

Konklusion

Alkoholabstinenser optræder tidligt efter et fald i alkoholpromillen og er en potentielt livstruende tilstand, der skal behandles med benzodiazepin, barbiturat eller propofol. Abstinensbehandlingen er som oftest kortvarig og kan forventes afsluttet i løbet af 3-4 døgn. Tilstanden monitoreres ved hjælp af et alkohol abstinens scorings-skema.

Bilag

Alkohol abstinens scorings-skema

Opioid-abstinenser

Opioidabstinenser er forbundet med udtalt subjektivt ubehag, men er almindeligvis ufarlige hos i øvrigt somatisk raske personer. Der ses ingen krampeanfald eller udvikling af psykotiske symptomer, som det kan ses ved alkohol- og benzodiazepinabstinenser.

Opioid-naive patienter behandlet med kontinuerlig højdosis opioidinfusion over 1 uge kan udvikle fysisk afhængighed og dermed abstinenssymptomer ved brat seponering³⁶. Risiko for abstinensudvikling er associeret med dosis og varighed af behandling. Størst risiko for udvikling af abstinenser ses efter indgift af opioid i mere end 7 dage eller ved døgndosis fentanyl > 5 mg/dag⁴⁷.

Symptomer

Indre uro, dilaterede pupiller, rastløshed, irritabilitet, øget følsomhed for smerter, kramper, muskelsmerter, angst, gaben, smasken, tåre- og næseflåd, svedudbrud, gåsehud, kulderystelser, mavekramper, opkastninger, diarre, påskyndet hjerteaktion, feber, BT-stigning og tachypnoe.

Behandlingsstrategi

Der findes ingen klinisk kontrollerede undersøgelser til belysning af valget af behandlingsstrategi, ligesom der ikke er konsensus for den bedste strategi.

Patienter med kroniske smerter i langtidsbehandling med opioid

Denne patientgruppe bør som hovedregel fortsætte den igangværende behandling. Hvis det ikke er muligt at fortsætte behandlingen med opioid (f.eks. depotformulering), skal der gives et andet opioid i ekvianalgetiske doser for at undgå abstinens udvikling.

Forebyggelse af abstinenser efter kortvarig opioid behandling hos tidligere opioid-naive patienter

Ved behandling med kontinuerlig højdosis opioidinfusion i mindre end 7 dage aftrappes infusionen ved en reduktion af dosis med 10-15 % hver 6.-8. time.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig opioid behandling hos opioid-naive patienter

Ved behandling med kontinuerlig højdosis opioidinfusion i mere end 7 dage kan det være hensigtsmæssigt at skifte til peroral opioidbehandling med lang halveringstid (f.eks. metadon). Fordelen ved metadon frem for andre opioid-agonister er dels en langsom absorption (maksimal plasmakoncentration 2-6 timer), som bevirker, at der ikke initialt kommer nogen udtalt euforiserende effekt, dels en lang halveringstid (15-50 timer), hvilket mindsker risikoen for abstinenssymptomer og samtidig indebærer, at man kan nøjes med at give få doser dagligt.

Forslag til omstilling fra kontinuerlig infusion med fentanyl til peroral metadon-behandling⁴⁸

- Beregn seneste døgndosis fentanyl
- Startdosis peroral metadon svarer til døgndosis fentanyl x 5-10 fordelt på 2 doser

- Efter 2. perorale metadon dosis reduceres fentanyl infusion med 50%
- Efter 3. perorale metadon dosis reduceres fentanyl med yderligere 50%
- Efter 4. perorale metadon dosis seponeres fentanyl
- Opioid abstinens-symptomer kan behandles med morfin 0,1 mg/kg/dosis
- Den totale mængde morfin indgivet i løbet af 24 timer pga. opioid abstinenser omregnes og lægges til næste dags metadon dosis.
- Ved fortsatte abstinens-symptomer de næste 72 timer gives morfin i ovennævnte dosering, men metadon dosis ændres ikke indenfor denne periode.
- Hvis patienten bliver for sederet, holdes een metadon dosis tilbage og dosis reduceres med 10-20%.
- Når en passende dosis er opnået påbegyndes aftrapningen med 20 – 25 % af dosis 1 gang om ugen, således at metadon aftrappes over i alt 3 - 6 uger
- Patienten bør først flyttes fra intensiv afdeling, når stabil peroral dosering er opnået.

Adjuverende behandling

Clonidin

Kan bruges som supplement til opioidbehandlingen.

- Dosis 150 µg x 3 daglig iv. Eventuelt 75 µg x 6 daglig iv ved for kraftig effekt af enkeltdosis.
- Peroral dosering 100 – 200 µg x 2-4 dagligt po.
- Skal aftrappes gradvist over 2-4 dage for at undgå rebound hypertension.

Husk altid at ordinere pn medicin, hvis der skulle opstå abstinenssymptomer. Ved hyppigt behov for supplerende doser, kan det være nødvendigt at justere dosis af den faste behandling.

Konklusion

Opioidabstinenser er forbundet med udtalt subjektivt ubehag, men er almindeligvis ufarlige hos i øvrigt somatisk raske personer.

For patienter i kronisk opioid behandling og opioid-naive patienter, der har været i højdosis behandling i mere end 1 uge tilrettelægges en aftrapningsplan under hensyntagen til dosis og varighed af opioid-indgift.

Overgang til peroral behandling med præparat med lang halveringstid (f. eks. metadon) kan være hensigtsmæssig.

Clonidin kan anvendes som adjuverende terapi.

Benzodiazepin-abstinenser

Forekomst af abstinenssymptomer er ligeledes beskrevet blandt intensiv patienter behandlet med benzodiazepin som sedativum³⁶. Risikoen for abstinensudvikling ved ophør af indgift er størst efter længerevarende indgift (> 7 dage) af højdosis benzodiazepin⁴⁷.

Symptomer

Angst, søvnløshed, rastløshed, tremor, hovedpine, konfusion, psykose, træthed agitation, øget følsomhed for lys og lyde, paræstesier, muskelkrampe, myoklonier, søvnforstyrrelser, svedudbrud, appetitløshed, BT fald og feber. Alvorligste symptomer er generaliserede krampeanfald og delirium.

Behandlingsstrategi

Patienter i langtidsbehandling med benzodiazepin

Aftrapning efter længerevarende benzodiazepinforbrug/-misbrug er vanskelig og kræver en gradvis og langsom dosisreduktion, ofte over flere måneder. Der er derfor vigtigt i forbindelse med indlæggelse at fortsætte en igangværende behandling med benzodiazepin med det vanlige præparat. Hvis dette ikke kan gennemføres pga. manglende GI-funktion, må der gives ekvivalente doser parenteralt.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig sedation med midazolam til patient i højrisiko gruppe

Der tilstræbes langsom aftrapning ved hjælp af peroral benzodiazepin med lang halveringstid. Lorazepam (Temesta^R) foretrækkes for diazepam, idet sidstnævnte har aktive metabolitter med variabel halveringstid og virkningsvarighed.

Forslag til omstilling fra intravenøs midazolam til oral lorazepam⁴⁸:

- Beregn seneste døgndosis midazolam
- Ækvivalent lorazepam dosis er døgndosis midazolam divideret med 12.
- Startdosis lorazepam gives fordelt på 4 doser peroralt/i sonde
- Efter 2. dosis lorazepam reduceres midazolam infusion med 50%
- Efter 3. dosis lorazepam reduceres midazolam infusion med yderligere 50%
- Efter 4. dosis lorazepam seponeres midazolam infusion.
- Benzodiazepin abstinenser behandles med bolus doser midazolam 0,05-0,1 mg/kg
- Den totale mængde midazolam indgivet i løbet af 24 timer pga. benzodiazepin abstinenser omregnes og lægges til næste dags lorazepam dosis.
- Når en passende dosis er opnået påbegyndes aftrapningen med 20 – 25 % af dosis 1 gang om ugen.
- Patienten bør først flytte fra intensiv afdeling, når stabil peroral dosering er opnået.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig sedation med både opioid og benzodiazepin til patient i højrisiko gruppe

Har patienten både været i behandling med benzodiazepin og opioid gennem længere tid og det vurderes, at der kan optræde abstinenssymptomer efter begge stoffer, bør aftrapningen af benzodiazepin gå forud for opioid, for at undgå at patienten vågner med smerter.

Konklusion

Aftrapning efter længerevarende benzodiazepinforbrug/-misbrug er vanskelig og kræver en gradvis og langsom dosisreduktion, ofte over flere måneder. Det anbefales derfor, at disse patienter fortsætter den vanlige behandling. Efter langvarig sedation med midazolam i høj dosering bør foretages langsom aftrapning ved hjælp af peroral benzodiazepin med lang halveringstid. Lorazepam (Temesta^R) foretrækkes for diazepam.

Nikotin-abstinenser

Introduktion

Kriterier for nikotinafhængighed er beskrevet i "Diagnostic and Statistical Manual IV" (DSM-IV)¹⁵ og i The International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10)⁴⁹. Ifølge disse kriterier udvikles fysisk afhængighed og dermed risiko for udvikling af abstinenssymptomer ved ophør af brug.

På trods af at antallet af aktive rygere også er højt blandt kritisk syge patienter, er litteraturen vedrørende symptomer og tegn på nikotin-abstinenser samt forebyggelse og behandlingsmuligheder kun sparsom for denne patient population.

Symptomer

Symptomerne er ufarlige og omfatter irritabilitet, frustration, vrede, angst, sænket stemningsleje, rastløshed, koncentrationsbesvær, søvnløshed og nedsat hjerterefrekvens.

Et enkelt prospektivt observationsstudie blandt kritisk syge patienter har påvist en øget forekomst af agitation resulterende i øget hyppighed af accidentel fjernelse af katetre, tuber mv., men udvikling af delirium var ikke påvirket af ryger status⁵⁰.

Behandlingsstrategi

Ingen studier har vist statistisk signifikante alvorlige bivirkninger i forbindelse med anvendelse af nikotin substitution blandt hospitaliserede patienter, men sikkerheden ved anvendelse af nikotin substitution hos kritisk syge er ikke undersøgt i klinisk kontrollerede undersøgelser. Derimod har en enkelt retrospektiv undersøgelse vist øget mortalitet hos medicinske intensive patienter⁵¹.

Da nikotin kan påvirke sårheling, synes det ikke hensigtsmæssigt at anvende substitutionsbehandling til kirurgiske patienter.

Anbefaling

Da abstinenssymptomer ved rygeophør er ufarlige og behandling med nikotinsubstitution kan være forbundet med bivirkninger, kan det ikke anbefales at anvende det rutinemæssigt. Såfremt en patient med kendt større nikotinformbrug udvikler svær agitation, der ikke kan forklares udfra andre udløsende årsager, kan nikotinsubstitution overvejes.

Søvn

Definition

Søvn er en kompliceret, kun delvist forstået fysiologisk tilstand nødvendig for livets opretholdelse.

Introduktion

I takt med at patienterne på intensiv sederes mindre, er det blevet tydeligere, at deres søvn er forstyrret med fragmentering og hyppige opvågninger. Patienterne tilbringer kortere tid i de restituerende søvnfaser end raske personer^{52;53}.

Der er ikke megen viden om, hvilken betydning disse søvnforstyrrelser har for intensivpatienterne, men mangel på søvn har hos raske forsøgspersoner en lang række negative konsekvenser bl.a.: Negativ nitrogenbalance, nedsat immunforsvar, øget iltforbrug og CO₂-produktion og nedsat udholdenhed af respirationsmusklerne⁵⁴. Mangel på søvn formodes at være medvirkende til udvikling af delirium⁵⁵.

Beskrivelse

Søvn opdeles i REM (rapid-eye-movement) og non-REM søvn. Non-REM søvn har fire stadier, de 2 dybeste, også kaldet SWS (slow wave sleep, efter udseende på en polysomnografisk undersøgelse), er sammen med REM-fasen den restituerende del af søvnen.

Normalt består hver søvnperiode af fire til seks cykler på 90-110 min. I hver cyklus går man successivt gennem søvnfaserne. Først på natten er SWS-fasen lang og REM-fasen kort, sidst på natten er det omvendt: Kort SWS- og lang REM-fase.

Søvnen kan undersøges vha.:

- Selvrapportering.
- Observation.
- Polysomnografi – PSG – golden standard for søvnundersøgelser. PSG måler en række fysiologiske parametre under søvn. Gennem elektroder påsat forskellige steder på kroppen registreres EEG, øjenbevægelser (EOG), muskelbevægelser, EKG og respiration. Der måles gennem en hel søvnperiode.

Selvrapportering er ikke muligt hos meget syge intensivpatienter. Observation er upræcist, meget afhængig af den, der observerer, og uden klare definitioner på søvn.

Der er mange metodologiske problemer i at udføre PSG-studier på intensivpatienter: Det er ikke uproblematisk at skulle tilslutte yderligere ledninger til patienten, det begrænser patientens bevægelsesfrihed og besværliggør mobilisering og pleje. Ledninger i stort tal kan virke angstfremkaldende for patienten. Da intensivpatienters søvn er fordelt over hele døgnet og deres tilstand ændrer sig fra døgn til døgn, er det nødvendigt at måle over flere, hele døgn. Der er da også kun udført få, små PSG-studier på intensivpatienter.

Generelt viser de udførte studier, at intensivpatienters søvn er fragmenteret og fordelt over hele døgnet. Der er lav "søvn effektivitet" med mange opvågninger. I forhold til raske tilbringer intensivpatienterne en større del af søvnen i stadiet 1 non-REM-fasen (den letteste søvn) og en mindre del i REM- og SWS-fasen (den dybe, restituerende søvn)⁵²⁻⁵⁴.

Der er formentlig mange årsager til søvnforstyrrelserne hos intensivpatienterne: Den akutte sygdom, der har ført til indlæggelse på intensivafdelingen, comorbiditet, uro i omgivelserne, larm og lys, nødvendige plejetiltag og ubehag ved respiratorbehandling er en del, men ikke hele forklaringen. De fleste patienter får medicin, der kan påvirke søvnen⁵⁶:

- Benzodiazepiner – nedsat REM- og SWS-fase.
- Opioider – nedsat REM- og SWS-fase.
- Noradrenalin, adrenalin og dopamin – søvnløshed samt nedsat REM- og SWS-fase.
- Corticosteroider – søvnløshed samt nedsat REM- og SWS-fase.
- Cordarone – mareridt.
- Quinoloner – søvnløshed.
- Beta-blokkere – søvnløshed, nedsat REM-fase og mareridt.
- Clonidin - nedsat REM-fase.

Strategi

Der er ikke meget viden om, hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet. Virkningen af de almindeligt brugte søvnfremmende farmaka, benzodiazepiner, og ”sovepillerne” zopiclon og zolpidem er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos intensivpatienter. Andre brugte stoffer er propofol, melatonin, clonidin, haloperidol og olanzapin, men viden om disses effekt på intensivpatienters søvn er yderst begrænset, og de skal ikke yderligere omtales her.

Nonfarmakologisk behandling

- Intensivpatienter bør så vidt muligt sikres ro til at sove om natten.
- Pleje- og behandlingstiltag bør begrænses til et minimum.
- Der bør være mørkt i rummet, støj skal undgås.
- Ørepropper kan overvejes.

Farmakologisk behandling

Zopiclon

- Benzodiazepinlignende stof.
- Mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid, synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde⁵⁷.
- Administreres po.
- Virkning efter 15-30 minutter.
- Virkningsvarighed 6-8 timer.
- Halveringstiden er længere hos ældre end yngre.
- Metaboliseres i leveren, en lille del, 5%, udskilles uomdannet gennem nyrerne, hvorfor der skal doseres forsigtigt ved nedsat lever- og nyrefunktion
- Dosis 3,75-7,5 mg po.
- Kontinuerlig behandling giver risiko for udvikling af tolerans.

Zolpidem

- Benzodiazepinlignende stof.
- Mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid, synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde⁵⁷.
- Administreres po.
- Virkning efter 15-30 minutter.
- Virkningsvarighed 6-7 timer.
- Metaboliseres i leveren, hvorfor der skal doseres forsigtigt ved nedsat leverfunktion
- Dosis 5-10 mg po, doseres forsigtigt hos ældre.

- Kontinuerlig behandling giver risiko for udvikling af tolerans.

Benzodiazepiner

- Benzodiazepiner mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid.
- Nedsat varigheden af REM- og SWS-fase.
- Benzodiazepiner kan være medvirkende til at udløse delirium.
- Ved kontinuerlig behandling er der risiko for tolerans.

Konklusion

Intensivpatienters søvn er fragmenteret og fordelt over hele døgnet. Der er lav "søvn effektivitet" med mange opvågninger. I forhold til søvn hos raske tilbringes en større del af søvnen i stadie 1 non-REM-fasen (den letteste søvn) og en mindre del i REM- og SWS-fasen (den dybe, restituerende søvn).

Søvnmangel har hos raske forsøgspersoner en lang række negative konsekvenser bl.a.: Negativ nitrogenbalance, nedsat immunforsvar, øget iltforbrug og CO₂-produktion og nedsat udholdenhed af respirationsmusklerne. Om det samme gælder for intensivpatienter vides ikke. Mangel på søvn formodes dog at kunne være medvirkende til udvikling af delirium.

Hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet vides heller ikke. Sedering med propofol eller midazolam synes ikke at være en farbar vej, da disse stoffer nedsætter varigheden af REM- og SWS-faserne.

Tilbage står behandling med de benzodiazepinlignende stoffer zopiclon og zolpidem eller evt melatonin, clonidin, haloperidol eller olanzapin. Der mangler dog viden om disse stoffers effekt hos intensivpatienter.

Gastrointestinale gener

Dette afsnit omhandler gastrointestinale gener opstået som følge af kritisk sygdom og/eller medikamentel behandling med analgetika og/eller sedativa.

Introduktion

Motilitets forstyrrelse af gastrointestinal kanalen (GI) er hyppigt forekommende hos patienter indlagt på intensiv afdeling og kan medføre betydeligt ubehag for patienten resulterende i kvalme, opkastning, abdominal distension, diarre mv.⁵⁸⁻⁶⁰.

Forstyrrelse i GI motilitet er en almindelig komplikation hos patienter med multiorgandysfunktion (MODS), hæmodynamisk instabilitet, intraabdominal hypertension (IAH) eller intraabdominalt compartment syndrom.

Motilitets forstyrrelser er relateret til en øget frekvens af komplikationer, så som ventilatorassocieret pneumoni (VAP), kateter-relaterede infektioner, forlænget indlæggelse på intensiv afdeling og øget mortalitet⁵⁸.

Beskrivelse

Generelt

Motilitetsforstyrrelser manifesterer sig oftest som gastroparese med ventrikelretention og deraf følgende intolerance for enteral ernæring. Derudover ses tarmparalyse og obstipation. Sjældnere ses hypermotilitet resulterende i opkastning og diarre⁵⁸⁻⁶⁰.

Hos kritisk syge ses en reduktion i de propulsive kontraktioner i esophagus. Dette sammenholdt med nedsat tryk i den distale sphincter medfører risiko for regurgitation og mikroaspiration⁵⁸.

Årsager

Genesen til abnorm GI funktion hos kritisk syge patienter er mangeartet og inkluderer hæmmet funktion af nerver og glat muskulatur, inflammation, væske- og elektrolyt forstyrrelser samt medikamentelle bivirkninger. Hyperglycæmi menes at hæmme ventrikel tømning, men sammenhængen er stadig uklar⁵⁸⁻⁶².

Tørst og kvalme er i modsætning til de øvrige gastrointestinale komplikationer subjektive følelser. Incidensen af tørst som medvirkende årsag til manglende komfort blandt kritisk syge varierer mellem 10 og 70 % i forskellige studier^{63;64}. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på eventuel tørstfølelse hos patienterne.

I ingen af de nævnte studier er kvalme medtaget som mulig årsag til ubehag, men det må formodes, at en del af patienterne udover nedsat ventrikeltømning og evt. øget residual volumen også har kvalme som følge af opioid administration.

Mulige årsager til nedsat ventrikeltømning er bl.a. administration af opioider, stress og diabetes samt ernæring med højt fedt indhold og for hurtig infusion.

Obstipation er en hyppigt forekommende komplikation hos patienter indlagt på intensiv afdeling og kan medføre betydeligt ubehag i form af smerter, abdominal distension, kvalme /opkastning og flatulens. I ekstreme tilfælde kan ses perforation. Incidensen af obstipation varierer mellem 20 og 80 % afhængig af definitionen^{65;66}.

Obstipation kan være en følge af kritisk sygdom i sig selv, men immobilisation, væske- og elektrolyt forstyrrelser, dehydrering samt behandling med specifikke medikamenter kan være medvirkende årsager⁶⁰.

Diarre ses sjældent som den primære motilitetsforstyrrelse, hyppigere som bivirkning til enteral ernæring, antibiotika terapi, oral administration af magnesium- og fosfat salte eller på infektiøs basis⁶².

Medikamenter med mulig hæmmende effekt på GI motilitet

Opioider

Opioider påvirker enteriske neuroner og endokrine celler. Disse regulerer motilitet og sekretoriske funktioner via stimulation af væske og elektrolyt absorption samt modulerer sekretionen af ventrikel saft og bikarbonat^{61;67}. Nedsat GI motilitet og obstipation er relateret til dosis og varighed af behandlingen. I modsætning til bivirkninger som kvalme og opkastning udvikler patienterne sjældent tolerans for den obstiperende effekt af opioider⁶⁰⁻⁶².

α 2-adrenerge receptor agonister

Clonidin's effekt på GI motilitet er ikke fuldt forstået, men det er vist, både i dyreforsøg og i humane studier, at hæmme GI motilitet. Den foreslåede mekanisme er at α -adrenerge agonister ved binding til receptorer i ileale villus og crypt cellemembraner øger natrium- og vand absorptionen samt hæmme bikarbonat sekretionen i tyndtarmen resulterende i obstipation^{8;60;61;68}. Andre bivirkninger er kvalme og opkastning. En meget sjælden bivirkning er pseudoobstruktion.

Katekolaminer

Katekolaminer har en dosis afhængig og direkte virkning på splanchnicus kar og den glatte muskulatur i tarmen⁶⁸. In-vitro studier har vist hæmmende effekt af alle katekolaminer på motiliteten af tyndtarmen. Kun dopamin er i humane studier vist direkte at hæmme GI motilitet^{61;62}.

Behandlings strategi

Ikke medikamentel

- Tidlig enteral ernæring
- Behandling af grundsygdom herunder stabilisering af hæmodynamik.
- Reducere indgift af sedativa og opioider om muligt.
- Mobilisering om muligt, fremmer ventrikel tømning og tarmmotilitet.
- Sondeanlæggelse ved kvalme og opkastning eller mistanke om nedsat ventrikeltømning.

Medikamentel

Noget tyder på at væskesekretionen til tarmlumen er reduceret som følge af kritisk sygdom. Når patienter i tillæg behandles med opioider som udover at øge den intestinale transitid også hæmmer elektrolyt- og vandsekretion til tarmlumen er risikoen for obstipation betydende. Alle patienter bør derfor tidligt sættes i behandling med laksantia enten oralt eller rectalt⁵⁹. Sekundær behandling målrettes.

Antiemetika

Primperan (metoclopramid)

- Forstærker peristaltikken i hele mave-tarmkanalen, inkl. øsofagus, ved at øge acetylkolinfrigørelse fra nerverne i tarmvæggen.

- Har tillige en antidopaminvirkning, som giver en antiemetisk effekt ved blokade af dopaminreceptorer i kemoreceptor-triggerzonen og accelereret ventrikeltømning.
- Bivirkninger: Diarré, døsigthed, bevidsthedstab, konfusion, hallucinationer, ekstrapyramidale gener. Bradykardi og AV-blok (0,01-0,1%) ses især efter intravenøs-indgift.
- Allergiske reaktioner, herunder anafylaktisk reaktion ses hos 1-10%.
- Dosis: 10 -20 mg x 3
- Hos patienter i dialyse reduceres dosis til 10 mg x1^{59;69}.

Zofran (Ondansetron)

- Serotoninantagonist af 5-HT₃-typen med antiemetisk virkning.
- Virkningen sker ved en blokade af brækrefleksens via centrale og perifere 5-HT₃-receptorer.
- Bivirkninger: Hovedpine (>10 %), obstipation, leverpåvirkning (1-10%), arytmier og hypotension (0,1-1%).
- Dosis: 4-8 mg iv⁶⁹.

Laksantia

Osmotisk virkende laksantia:

Virker ved at hæmme absorptionen af væske og elektrolytter fra tarmlumen.

Magnesia (magnesium sulfat)

- En teori er at magnesiumholdige laksantia også øger frigivelsen af cholecystokin som stimulerer motiliteten i tyndtarmen og fører til væskeakkumulation i tarmlumen.
- Magnesium har en hæmmende effekt på ventrikeltømning, og hos patienter med stort residualvolumen kan der ske en akkumulation af magnesium, som dermed får en uønsket effekt.
- De almindeligste bivirkninger er: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, flatulens og hovedpine.
- Magnesium absorberes fra GI-kanalen. Ved doser > 0,1 g/kg kan ses absorption til systemkredsløbet og dermed risiko for høj Se-Magnesium hos patienter med påvirket nyrefunktion.
- Dosis: 1 g x 2-3^{59;69}.

Laktulose

- Laktulose er et syntetisk disaccharid.
- Det passerer uabsorberet gennem tyndtarmen, men fermenteres i colon.
- Bivirkninger: Kan medføre store væske- og fedttab, samt medføre betydelig luftudvikling og øgning af det intraabdominale tryk.
- Dosis: 10 -15 ml x 1-3^{59;69}.

Movicol

- Movicol indeholder elektrolytter (Na^+ , K^+ , Cl^- og hydrogencarbonat).
- På grund af elektrolytindholdet påvirkes elektrolytindholdet i serum ikke.
- Bivirkninger: Meteorisme, flatulens, diarre og smerter.
- Dosis: 1-3 breve dagligt^{59;69}.

Stimulerende laksantia:

Laxoberal (natrium picosulfat)

- Laxoberal hydrolyseres af bakteriefloraen i colon og virker stimulerende på peristaltikken i colon.
- Bivirkninger: Abdominalsmerter, diarre.
- Effektiv dosis varierer fra individ til individ.
- Anbefalet dosis er 5 - 10 mg (10 - 20 dråber) dagligt^{59;69}.

Bisacodyl

- Prodrug som hydrolyseres til aktiv substans i tarmlumen.
- Virker ved at stimulere peristaltikken i colon.
- Bivirkninger: mavesmerter, kvalme og opkastning.
- Dosis: 5-10 mg peroralt eller 10 mg rectalt⁶⁹.

Opioid antagonist:

Naloxone

- Opioidantagonist som givet oralt ophæver opioiders hæmmende effekt på tarmmotiliteten.
- Naloxone absorberes kun i ringe grad, 2% efter oral indgift pga. first pass effekt i leveren. Den analgetiske effekt af opioid påvirkes derfor ikke i betydende grad.
- Dosis bør tilpasses den enkelte. Et studie har vist at effektiv dosis varierer mellem 3 og 12 mg^{59;61;62}.

Relistor (Methylnaltrexone)

- En selektiv μ -receptor antagonist.
- Relistor passerer ikke/i ringe grad blod/hjerne barrieren og virkningen er derfor eksklusivt perifert.
- Effekten er kun vist på kroniske smerte patienter, men må formodes også at have effekt hos intensiv patienter med tarmparalyse pga. langvarig opioid behandling.
- Relistor administreres sc. Effekt ses efter 30-60 min.
- Bivirkninger: Flatulens, meteorisme og abdominal smerter.
- Dosis: 12 mg 1 gang. Dosis reduktion ved nyreinsufficiens^{61;69;70}.

Andet:

Erytromycin

- Macrolid antibiotikum som stimulerer ventrikel- og intestinal motilitet ved direkte virkning på motilin receptorerne på enteriske neuroner og glat muskulatur. Effekten på colon er diskuteret.
- Effekten er størst efter intravenøs administration.
- Bør kun gives 3 døgn pga. desensibilisering af den terapeutiske effekt.
- Metaboliseres via CYP3A4, hvorfor man skal være opmærksom på betydelige interaktioner.
- Indikation: Nedsat ventrikeltømning og nedsat motilitet i tyndtarm.
- Bivirkninger: Forlænget QT interval.
- Dosis: 100 mg x 3 iv⁵⁹.

Neostigmin

- En reversibel acetylcholinesterase-hæmmer der øger koncentrationen af acetylcholin nær receptorerne og stimulerer via det parasympatiske og det enteriske nervesystem tarmkontraktiliteten.
- Virker kun på tarmen og skal ved gastroparese kombineres med f. eks Primperan.
- Indikation: Opioidinduceret tarmparalyse, pseudoobstruktion.
- Bivirkninger: Abdominal smerter, symptomatisk bradycardi. I kombination med Primperan kan ses øget bronchial sekretion og hypersalivation.
- Dosis: 2 mg som engangs dosis⁵⁹.

Sedation til kritisk syge patienter

Definition

Ifølge amerikanske guidelines defineres sedation som brugen af hypnotika med det formål at lindre uro og sikre tilstrækkelig komfort til den kritisk syge patient i respirator ³⁶.

Introduktion

Sedation er stadig reglen for kritisk syge patienter i respirator. Denne praksis er imidlertid ikke evidensbaseret hvad angår outcome og hviler alene på tradition og praktiske hensyn. En undersøgelse af sedationspraksis på danske intensiv afdelinger gennemført i 2003 påviste, at patienter tilkoblet mekanisk ventilation var sederede. Det foretrukne lægemiddel til sedation var propofol. Kun 30 % af de adspurgte afdelinger brugte daglig sedationspause rutinemæssigt og kun 23 % havde en sedationsprotokol.

Beskrivelse

Der findes som anført ingen dokumentation for, at sedation til kritisk syge patienter bedrer outcome. Meget tyder på, at kritisk syge patienter bør holdes vågne og kun sederes hvis alle andre muligheder for at sikre patientens velbefindende er udtømte. Brook og kolleger har vist, at tiden i respirator og på intensiv afdeling kunne reduceres såfremt sedationsniveauet løbende justeres ud fra forud definerede mål ⁷¹. Kress og kolleger har demonstreret, at daglig sedationspause kunne reducere tiden i respirator og tiden på intensiv afdeling ⁷². Gruppen har efterfølgende rapporteret en gavnlig effekt på forekomsten af komplikationer og måske også en psykologisk gevinst ved en daglig sedationspause ^{73;74}. Senest har et dansk studie vist, at ingen sedation (fraset bolus doser morfin), sammenlignet med sedation og daglig vækning, reducerede tiden i respirator, tiden på intensiv afdeling og den samlede hospitalsindlæggelse ⁷⁵.

Strategi

Der er evidens for, at kritisk syge patienter indlagt på intensiv afdeling ikke bør sederes rutinemæssigt, men sikres sufficient smertebehandling (se "Principper for smertebehandling"). Såfremt patienten stadig er urolig efter smertebehandling er etableret, skal andre årsager til manglende komfort overvejes.

Hvis reversible årsager til patient uro ikke kan identificeres eller ønsket effekt ikke opnås ved målrettet behandling, kan sedation overvejes som en sidste udvej. Såfremt det er nødvendigt at sedere patienten, skal der tages stilling, hvilket lægemiddel, der skal anvendes og om det skal gives i refrakte doser eller som kontinuerlig infusion. Bolus doseringer kan forsøges før infusion ⁷⁶. Derudover skal det ønskede sedationsniveau ordineres vha. en sedations score.

Ved infusion af sedativa bør der dagligt foretages et vækningsforsøg for at vurdere behovet for fortsat sedation (vedrørende den praktiske udførelse af vækningsforsøg henvises til tabel nedenfor). Rationalet bag et vækningsforsøg er, at teste om sedationen helt kan undværes, at reducere den samlede dosis sedativa, at identificere reversible årsager til patient ubehag og at identificere patienter med cerebral skade hurtigst muligt ⁷².

Det overordnede mål er at sikre patient komfort med mindst mulig brug af sedativa.

Sedative lægemidler

Aktuelt omfatter lægemidler anvendt til sedation af kritisk syge patienter i respirator: Benzodiazepiner, propofol og opioid baseret analgosedation.

Benzodiazepin

Det mest benyttede lægemiddel i denne kategori er midazolam.

- Stoffet fremkalder anterograd amnesi.
- Midazolam besidder ingen analgetiske egenskaber hvorfor det skal kombineres med analgetika.
- Hurtigt indsættende virkning og kort virkningsvarighed ved anvendelse af enkelt doser, derimod risiko for akkumulation ved kontinuerlig infusion.
- Risiko for akkumulation hos patienter med adipositas, lav se-albumin og nyreinsufficiens
- Midazolam metaboliseres til en aktiv metabolit alfa-hydroxy midazolam, der kan føre til længerevarende sedativ effekt især ved nyreinsufficiens.

Hæmmere af CYP3A4 (cytokrom P450), som fx Clarithromycin, Erythromycin, Amiodaron, Fluconazol, Voriconazol og Verapamil forlænger virkningsvarigheden af midazolam.

Induktorer af CYP3A4, som fx Carbamazepin og Rifampicin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin og Prednisolon kan derimod nedsætte virkningsvarigheden af midazolam.

Flere studier har vist reduceret tid i respirator og kortere indlæggelsestid på intensiv afdeling ved bolus dosering frem for kontinuerlig administration⁷¹ og daglig sedationspause⁷².

Propofol

Det mest anvendte lægemiddel til kontinuerlig sedation af voksne kritisk syge patienter i respirator.

- Propofol er et hypnotikum, der ikke har angstdæmpende effekt.
- Fremkalder ikke amnesi i samme grad som benzodiazepin.
- Besidder ingen analgetiske egenskaber, hvorfor det skal kombineres med analgetikum.
- Er styrbart med en kort anslagstid og halveringstid
- Propofol kan administreres som bolus dosering, men hyppigst benyttes kontinuerlig indgift.
- Der er ingen aktive metabolitter og stoffet akkumuleres kun i ringe omfang.
- Tendens til hypotension pga. vasodilatation, der primært søges korrigeret ved volumensubstitution. Ved svær cirkulatorisk instabilitet kan det overvejes at skifte til et benzodiazepin.
- Propofol infusionssyndrom er en sjælden og alvorlig komplikation til længerevarende infusion, der skal føre til umiddelbar seponering af stoffet. Det viser sig som en pludselig udviklet metabolisk laktat acidose, kardiovaskulær kollaps, hepatomegali, nyreinsufficiens og rhabdomyolyse. Genesen er ikke fuldt ud klarlagt men formodes at være en påvirkning af mitokondrierne. Det anbefales derfor maksimalt at infundere propofol med en hastighed på 5 mg/kg/time^{77;78}. Hvis behovet for sedation overstiger dette, bør man supplere med et andet lægemiddel.
- Husk at medregne Propofol i kaloriregnskabet (indeholder 1 kcal/ml eller 0,1 g fedt/ml).
- Bør undgås ved hypertriglyceridæmi.

Analgesedation

Specielt infusion med remifentanyl som eneste lægemiddel har vundet indpas på flere intensiv afdelinger.

- Fordelen ved en remifentanyl baseret analgesedation er den store grad af styrbarhed på grund af remifentanils ultrakorte halveringstid.
- Velegnet til patienter, hvor hyppig neurologisk vurdering er indiceret.
- Der foreligger ikke undersøgelser, der har vist reduceret tid i respirator og indlæggelsesvarighed på intensiv afdeling ved anvendelse af remifentanyl sammenlignet med andre sedations regimer^{79;80}.

- Når remifentanil anvendes er det vigtigt, når stoffet seponeres, at der foreligger en smerteplan for at undgå abstinenser jvf. smerte og abstinens afsnittet.

Clonidin, ketamin, tiomebumal og haloperidol er ikke indiceret som førstevalgs lægemidler til sedation og vil ikke blive omtalt yderligere.

Sammenfattende om lægemidler til sedation af kritisk syge patienter må det siges, at der ikke er evidens for at anbefale et lægemiddel frem for et andet. Strategi for behandling og opstilling af behandlingsmål er formentlig det mest afgørende for effekt parametre som tiden i respirator og indlæggelsestiden på intensiv. Dette er blandt andet vist i studiet med daglig sedationspause, hvor tiden i respirator og tiden på intensiv afdeling var den samme uanset om patienterne blev sederet med propofol eller midazolam ⁷². Strategien med forud definerede mål for sedationen og daglig vækning viste sig at være afgørende.

Sedationsscorer

Der er udviklet forskellige metoder til at give et objektivi mål for graden af sedation. Dette er et afgørende element for at undgå oversedation af sederede patienter.

Ramsays sedationsscore

Den måske mest udbredt sedationsscore er RAMSAY ⁸¹ (jvf. bilag). Den bygger på en skala fra 1-6 og er meget simpel at udføre, hvilket er styrken ved RAMSAY skalaen. Problemet med RAMSAY skalaen er at den ikke er valideret og at den ikke kan klassificere agiterede patienter.

Richmond-Agitation and Sedation Score (RASS)

Denne score er måske et bedre valg ⁸², idet metoden er valideret og giver mulighed for at klassificere agiterede patienter (jvf. bilag). Ligeledes er RASS et element i CAM-ICU delirium scoring, specielt ved hypoaktive former for delirium.

Hvilken sedationsscore, der anvendes, er formentlig ikke afgørende. Derimod er der en stor gevinst ved at have et objektivi mål for graden af sedation, et mål som dokumenteres i journalen og føres på observationsskema med faste intervaller sammen med justeringer i de sedative lægemidler.

Vækningsforsøg

Som nævnt er der påvist en gavnlig effekt af daglig vækning af kritisk syge patienter i respirator ⁷². Inden patienten vækkes, vurderer lægen om et vækningsforsøg er hensigtsmæssigt.

Det bør undgås ved marginal oxygeneringsevne med behov for ekstreme respirator indstillinger, ved forhøjet ICP eller ved kendt vanskelig luftvej.

Selve testen er ganske simpel. Sedativa og analgetika pauseres indtil patienten er enten vågen og kan udføre simple opfordringer eller bliver så urolig, at det er nødvendigt at genoptage sedationen.

Forslag til praktisk udførelse af vækningsforsøg.

Patienten skal opfylde 3 af 4 variable, før sedationen startes igen. Som udgangspunkt startes sedationen på halv infusionshastighed i forhold til før pausen ⁷².

Åbner øjne på tiltale

Følger undersøgeren med øjnene på opfordring

Trykker i hånd på opfordring

Rækker tungen ud på opfordring

I forbindelse med vækningsforsøget vurderes, om det er nødvendigt fortsat at sedere patienten, eller om patientkomfort kan sikres på anden måde, således at terapien kan målrettes de aktuelle gener og dermed undgå eventuel overflødig indgift af sedativa.

Såfremt det skønnes nødvendigt at genoptage sedation, kan det være hensigtsmæssigt, at starte infusionen på halv dosis af tidligere. Der tages igen stilling til valg af lægemiddel og det ønskede sedationsniveau.

Konklusion

Som mål bør kritisk syge patienter som er afhængige af mekanisk ventilation være vågne, komfortable og smertefrie. Ved stress eller ubehag skal der i første omgang ledes efter reversible årsager, eksempelvis smerter, hypoxi, patient respirator dyssynkroni osv. Såfremt reversible årsager ikke kan identificeres eller behandles i tilstrækkeligt omfang, kan sedation benyttes som en sidste udvej. Såfremt sedation findes indiceret bør der dagligt sættes mål for graden af sedation. Målet vurderes bedst ved sedationsscore. Endvidere bør der udføres dagligt wake-up test. Der er ikke evidens for at anbefale et sedativum eller opioid frem for et andet.

Neuromuskulær blokade til intensivpatienter

Introduktion

I sjældne tilfælde kan patienter, som kræver mekanisk ventilation have brug for neuromuskulær blokerende stoffer (NMBS) som et supplement til sedation og analgetika for at opnå optimal ventilation og oxygenering⁸³.

Beskrivelse

Perifert virkende NMBS blokerer acetylkolinreceptorer på den tværstribede muskels endeplade, hvorved skeletmuskulaturen paralyseres. Der findes to grupper af NMBS: Depolariserende agonister og non-depolariserende antagonist. Midlerne i begge grupper bindes reversibelt til receptorerne og blokerer derved for den normale impulsoverførelse formidlet af den naturlige transmitter, acetylcholin⁶⁹.

Depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer

Virker i princippet på samme måde som acetylcholin, blot i længere tid. Efter depolarisering reagerer musklen i en periode ikke på yderligere nervestimulation. Virkningen indtræder hurtigt, og varigheden er kort, idet de depolariserende lægemidler nedbrydes af plasma-kolinesterase. Suxamethon er det eneste depolariserende neuromuskulært blokerende lægemiddel og er ikke anvendelig til længerevarende brug i intensiv regi⁶⁹.

Non-depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer

Blokerer impulsoverførelsen ved at bindes til muskelendepladen i kompetitiv receptorkonkurrence med acetylcholin. Herved forhindres impulsoverførelsen, hvorved muskelkontraktionen udebliver. Graden af den fremkaldte muskelparalyse afhænger således af forholdet mellem koncentrationen af det non-depolariserende middel og acetylcholin⁶⁹.

De non-depolariserende stoffer i Danmark er rocuronium (Esmeron®) cisatracurium (Nimbex®) og mivacurium (Mivacron®). Stofferne har forskellige anslagstider (tiden fra indgift af initialdosis til maksimal effekt), varighed (den tid der går, før initialdosis skal suppleres, eller revertering foretages) og metaboliseringsmåde^{69;84;85}.

Cisatracurium (Nimbex®)

- Anslagstid 2-4 min.
- Varighed 40-50 min.
- Inaktiveres i plasma ved ester hydrolyse og Hofmann elimination
- Virkningsvarighed uafhængig af nyre og leverfunktion

Rocuronium (Esmeron®)

- Anslagstid 1-2 min.
- Varighed 20-40 min.
- Virkningsvarighed let forlænget ved nedsat nyrefunktion og 1,5 x forlænget ved nedsat leverfunktion. Specielt ved supplerende doser.
- Stigende alder kan forlænge virkningsvarigheden.

Mivacurium (Mivacron®)

- Anslagstid 4-5 min.
- Varighed 15-25 min.
- Virkningsvarighed 1,5-2 x forlænget ved nedsat nyrefunktion og 2-3 x forlænget ved nedsat leverfunktion. Specielt ved supplerende doser.
- Stigende alder kan forlænge virkningsvarigheden.
- Nedbrydes af plasma-kolinesterase og virkningen er derfor betydeligt forlænget ved genetisk mangel på dette enzym.

Ingen undersøgelser har kunnet vise, at ét bestemt NMBS er at foretrække frem for et andet, dog bør man anvende cisatracurium til patienter med signifikant lever eller nyre sygdom, da cisatracurium ikke er afhængige af slut-organ metabolisme for at kunne elimineres og ikke har aktive metabolitter.

Strategi

Ved anvendelse af NMBS bedres thorax compliance, man sikrer muligheden for kontrolleret ventilation og reducerer peak airway pressure⁸⁴. Muskelparalysen reducerer oxygen forbruget ved at reducere respirationsarbejdet⁸⁶, dog har et randomiseret, placebo-kontrolleret studie med sepsispatienter vist, at oxygen afgift, oxygen optagelse, og gastric intramucosal pH ikke ændres ved neuromuskulær blokade⁸⁷.

Indikation for anvendelse af NMBS

Meget få undersøgelser har kunnet vise hvornår og hvordan, man skal anvende NMBS til kritisk syge intensivpatienter⁸³.

Indikationen for anvendelse af NMBS til intensivpatienter, er først og fremmest for at forbedre den mekaniske ventilation til de patienter, hvor sedation og analgesi ikke er tilstrækkelig for at kunne opnå det ønskede behandlingsresultat^{88;89}. Det kan være patienter med meget dårlig gas udveksling⁹⁰, patienter som kræver inverse I:E ratio, patienter som har brug for permissiv hypercapni, patienter i bugleje, og til patienter med højt positivt slut-expiratorisk tryk og højt airway pressure for at reducere risikoen for barotraumer⁸⁴.

NMBS har været anvendt til en stor men varierende del af patienter med ARDS^{83;84;86;89}. I en randomiseret, placebo-kontrolleret, double-blindet undersøgelse, kunne man vise, at behandlingen med NMBS (cisatracurium) i 48 timer, givet som infusion tidligt i forløbet til patienter med svær ARDS, forbedrede den korrigerede 90-dages overlevelse, samt øgede antallet af respiratorfrie dage og dage uden for ICU. Desuden fandt man et fald i forekomsten af barotraumer. Dog kunne man ikke finde signifikant forskel i den generelle 90-dages dødelighed⁹¹.

Endelig har NMBS været anvendt til specielle medicinske tilstande, så som til patienter med forhøjet intrakranielt tryk, for at sikre at ICP ikke stiger yderligere ved trachealsugning, hoste og agitation⁹², og til patienter som underkastes hypotermi, hvor man vil undgå shivering^{84;86;88;93}.

Administrationsmåde og monitorering

Non-depolariserende NMBS gives til intensivpatienter enten som intermitterende bolus-dosis eller som kontinuerlig infusion. Der er ingen studier, der har kunnet vise, at den ene administrationsmåde er bedre end den anden, og man har ikke kunnet vise at bivirkningerne til NMBS reduceres ved at anvende intermitterende dosis teknik i stedet for infusion⁸⁸.

For at sikre en effektiv blokade med NMBS, med den lavest mulige dosis for at undgå akkumulering og komplikationer, er det vigtigt at overvåge den neuromuskulære aktivitet⁹². Dybden af den neuromuskulære blokade skal monitoreres med perifer nervestimulation hos alle patienter, som i længere tid får NMBS terapi, da klinisk vurdering er upålidelig^{83;84;92}. Train-of-four (TOF) perifer nervestimulation er den mest anvendte form med monitoreringssted over n. ulnaris, som forsyner m. adductor pollicis. Et eller to udslag tyder på tilstrækkelig blokade. Når der ikke er noget udslag, skal dosis reduceres⁸⁵. Når TOF responset er vendt tilbage til det normale i tommelfingeren, kan funktionen af musklerne i luftvejene antages at være normale^{84;88}.

Der anbefales dagligt stop for NMBS terapien. Denne behandlingspause giver mulighed for at vurdere, om NMBS terapien stadig er nødvendig og skal fortsætte, og man har muligheden for at undersøge om myopati og neuropati er til stede, samt vurdere om patienten får sufficient sedation og analgesi⁸⁴.

Komplikationer og bivirkninger

Der er en association mellem behandling med NMBS og forekomsten af myopati, neuropati, og ændringer af den neuromuskulære junction hos kritisk syge intensivpatienter⁹⁴.

Talrige kasuistikker beskriver vedvarende muskelsvaghed efter brug af NMBS i ICU. Forekomsten er dog ukendt. En prospektiv undersøgelse anslår risikoen til 5-10 % for at udvikle langvarig muskelsvaghed, hvis NMBS har været anvendt i mere end 24 timer⁹⁵. Man kan dog ikke påvise en kausal sammenhæng.

Man bør være opmærksom på risikofaktorer, som kan prædisponere til neuromuskulære komplikationer, herunder sepsis og brug af høje doser steroid. NMBS bør undgås hos disse patienter, hvis det er muligt^{88;96}.

Komplikationer forbundet med anvendelsen af NMBS til intensivpatienter er muskelsvaghed (Critical Illness Polyneuromyopati), klinisk sløring af forskellige patologiske tilstande (akut abdomen, angina, neurologisk forværring), tachyphylaxi, myositis ossificans (calcifikation af muskel), perifer nerve skade, dyb vene trombose, tryksår og cornea ulcerationer⁸⁵.

Konklusion

Anvendelse af NMBS til kritisk syge intensivpatienter forbliver problematisk, fordi indikationerne for farmakologisk paralyse til intensivpatienter er uklare, og der mangler evidens for effektiviteten og sikkerheden i denne behandling.

Anvendelse af NMBS i mere end 24 til 48 timer til kritisk syge intensivpatienter er forbundet med mange potentielle komplikationer.

NMBS bør kun anvendes, for at sikre optimal ventilation, når alle andre midler har været prøvet uden succes.

Indikationerne for neuromuskulær blokade bør defineres klart, og patienterne bør vurderes regelmæssigt under behandlingen med NMBS for at bedømme, om der fortsat er et behov for muskelparalyse. Der anbefales daglig stop af NMBS terapien til revurdering.

Den mindste dosis af NMBS, for at opnå det kliniske behandlingsmål, bør anvendes. Denne dosis kan bestemmes med perifere nerver overvågning med TOF.

Det er vigtigt, at alle patienter, der behandles med NMBS også får relevant sedation og analgesi.

Litteraturliste

- (1) *Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 1979;6:249.*
- (2) *Gelinas C. Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? Intensive Crit Care Nurs 2007;23:298-303.*
- (3) *Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. Crit Care Med 2004;32:1527-1534.*
- (4) *Chanques G, Jaber S, Barbotte E et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Crit Care Med 2006;34:1691-1699.*
- (5) *Ahlers SJ, van GL, van der Veen AM et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. Crit Care 2008;12:R15.*
- (6) *Gelinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. Clin J Pain 2007;23:497-505.*
- (7) *Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Bohrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 1999;27:2218-2223.*
- (8) *Boldt J, Thaler E, Lehmann A, Papsdorf M, Isgro F. Pain management in cardiac surgery patients: comparison between standard therapy and patient-controlled analgesia regimen. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:654-658.*
- (9) *Niels-Henrik Jensen, Per Sjøgren. Praktisk klinisk smertebehandling. 5. udgave. 2009.*
- (10) *Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation. Challenges ahead. Crit Care Clin 1994;10:659-671.*
- (11) *Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. Crit Care Med 2006;34:2541-2546.*
- (12) *Brush DR, Kress JP. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient. Clin Chest Med 2009;30:131-41, ix.*
- (13) *Pun BT, Dunn J. The sedation of critically ill adults: Part 1: Assessment. The first in a two-part series focuses on assessing sedated patients in the ICU. Am J Nurs 2007;107:40-48.*
- (14) *Pun BT, Dunn J. The sedation of critically ill adults: part 2: management. Am J Nurs 2007;107:40-49.*
- (15) *American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*

DSM-IV-TR. 4th ed., text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

- (16) Svenningsen H, Tonnesen E. [Incidence of intensive care unit delirium]. *Ugeskr Laeger* 2009;171:3600-3604.
- (17) Ely EW, Gautam S, Margolin R et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-1900.
- (18) Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009;35:1276-1280.
- (19) Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-1762.
- (20) Lat I, McMillian W, Taylor S et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009;37:1898-1905.
- (21) Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1092-1097.
- (22) Van RB, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13:R77.
- (23) Borthwick et.al. *Detection, Prevention and Treatment of Delirium in Critically Ill Patients*. United Kingdom Clinical Pharmacy Association, 2006.
- (24) Ely EW, Margolin R, Francis J et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-1379.
- (25) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703-2710.
- (26) Guenther U, Popp J, Koecher L et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care* 2010;25:144-151.
- (27) van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van AT, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009;13:R131.
- (28) Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340:669-676.
- (29) Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:516-522.
- (30) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-1882.

- (31) Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-437.
- (32) Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2009;25:585-91, x.
- (33) Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444-449.
- (34) Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1987;48:278-280.
- (35) Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36:541-549.
- (36) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-141.
- (37) Tesar GE, Murray GB, Cassem NH. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:344-347.
- (38) Tesar GE, Stern TA. Analytic Reviews : Rapid Tranquilization of the Agitated Intensive Care Unit Patient. *Journal of Intensive Care Medicine* 1988;3:195-201.
- (39) Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-340.
- (40) Keith RL, Pierson DJ. Complications of mechanical ventilation. A bedside approach. *Clin Chest Med* 1996;17:439-451.
- (41) Tobin MJ. What should a clinician do when a patient "fights the ventilator"? *Respir Care* 1991;36:395-406.
- (42) P Jepsen, A Fink-Jensen. Abstinens, alkoholbetinget abstinensstilstand og delirium tremens, behandling under indlæggelse. *Psykiatrisk Center Rigshospitalet* . 2005.

Ref Type: Online Source

- (43) McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854-862.
- (44) Søgaard Nielsen et al. Alkoholbehandling - en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006;8(2). 2006.

Ref Type: Online Source

- (45) Finn Zierau. Behandling af alkoholabstinenser. <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315192> . 2011.

Ref Type: Online Source

- (46) Ulrichsen J. [Treatment of alcohol withdrawal symptoms with benzodiazepines]. *Ugeskr Laeger* 2006;168:2896-2899.

- (47) Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-684.
- (48) Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2122-2132.
- (49) World Health Organization (WHO). *The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)*. 2007.

Ref Type: Online Source

- (50) Lucidarme O, Seguin A, Daubin C et al. Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R58.
- (51) Lee AH, Afessa B. The association of nicotine replacement therapy with mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35:1517-1521.
- (52) Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809-818.
- (53) Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007;63:1210-1214.
- (54) Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:21-27.
- (55) Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL et al. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009;13:234.
- (56) Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004;59:374-384.
- (57) Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-889.
- (58) Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract* 2010;25:16-25.
- (59) Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr* 2008;27:25-41.
- (60) Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 2007;33:36-44.
- (61) Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract* 2010;25:32-49.
- (62) Rohm KD, Boldt J, Piper SN. Motility disorders in the ICU: recent therapeutic options and clinical practice. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:161-167.

- (63) Puntillo KA, Arai S, Cohen NH et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med* 2010;38:2155-2160.
- (64) van de Leur JP, van der Schans CP, Loeff BG, Deelman BG, Geertzen JH, Zwaveling JH. Discomfort and factual recollection in intensive care unit patients. *Crit Care* 2004;8:R467-R473.
- (65) Gacouin A, Camus C, Gros A et al. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med* 2010;38:1933-1938.
- (66) Nassar AP, Jr., da Silva FM, de CR. Constipation in intensive care unit: incidence and risk factors. *J Crit Care* 2009;24:630-12.
- (67) Marini, Wheeler. *Critical care medicine*. 2010;4. ed.
- (68) Katzung. *Basic & clinical pharmacology*. 2004;9. ed.
- (69) Dansk Lægemiddel Information A/S. 2011.

Ref Type: Online Source

- (70) The European Medicines Agency, indlægsseddel Relistor.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000870/WC500050562.pdf . 2011.

Ref Type: Online Source

- (71) Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-2615.
- (72) Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-1477.
- (73) Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272-1276.
- (74) Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-1461.
- (75) Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-480.
- (76) Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
- (77) Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-1425.

- (78) Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
- (79) Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF et al. Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2008.
- (80) Tan JA, Ho KM. Use of remifentanyl as a sedative agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009;64:1342-1352.
- (81) Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-659.
- (82) Ely EW, Truman B, Shintani A et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-2991.
- (83) Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S554-S561.
- (84) Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:142-156.
- (85) Vilela H, Ferreira D. Analgesia, sedation and neuromuscular blockade in mechanically ventilated cardiac intensive care unit patients. Part III--Neuromuscular blockade. *Rev Port Cardiol* 2006;25:341-350.
- (86) Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanke PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991;266:2870-2875.
- (87) Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, Young RJ, Joynt GM. Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:72-77.
- (88) Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-blocking drugs. Use and misuse in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:925-942.
- (89) Mehta S, Burry L, Fischer S et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:374-380.
- (90) Gainnier M, Roch A, Forel JM et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:113-119.
- (91) Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-1116.
- (92) Rudis MI, Sikora CA, Angus E et al. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:575-583.

- (93) Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
- (94) Hogue CW, Jr., Ward JM, Itani MS, Martyn JA. Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine. *J Appl Physiol* 1992;72:1326-1331.
- (95) Murray MJ, Strickland RA, Weiler C. The use of neuromuscular blocking drugs in the intensive care unit: a US perspective. *Intensive Care Med* 1993;19 Suppl 2:S40-S44.
- (96) Larsson L, Li X, Edstrom L et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000;28:34-45.