

Sedationsstrategi
-Målrettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom.
3. udgave 2020.

Indhold

Introduktion	2
Beskrivelse.....	2
Formål.....	2
Trin 1: Smerter	2
Trin 2: Angst.....	3
Trin 3: Delirium.....	4
Trin 4: Dyspnø	4
Trin 5: Abstinenser	5
Trin 6: Søvn-og døgnrytme-forstyrrelser	6
Trin 7: Sedation.....	6
Principper for smertebehandling.....	7
Angst.....	15
Delirium.....	17
Dyspnø	23
Abstinensstilstande	26
Alkohol-abstinenser	26
Opioid-abstinenser	29
Benzodiazepin-abstinenser	30
Nikotin-abstinenser	31
Søvn	33
Sedation til kritisk syge patienter	35

Introduktion

Med denne 3. udgave af "Sedationsstrategi – Målrettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom", Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin (DASAIM), tilstræbes vejledningen forkortet sammenlignet med tidligere udgaver. Kapitlerne "Gastrointestinale gener samt "Neuromuskulær blokade" fra 1. og 2. udgave er udeladt. Nytilkommen videnskabelig evidens er inddraget hvor relevant, men den overordnede strategi og de dertil hørende kliniske anbefalinger er uændrede, dvs.:

-Anvendelse af sedativa til kritisk syge mekanisk ventilerede patienter skal undgås, hvor det er muligt og i de øvrige tilfælde begrænses mest muligt mht. mængde og varighed af behandlingen.

Dette anbefales faciliteret gennem øget opmærksomhed på reversible årsager til stress og nedsat tolerance for given behandling. Målet er en vågen, kommunikerende, relevant interagerende samt tidligt mobiliseret patient uden unødige gener.

Denne målsætning vil være indiceret for størstedelen af de patienter som indlægges på intensivafdelinger i Danmark. Anvendelse af dybere sedation vil fortsat være indiceret til udvalgte patienter.

Beskrivelse

Der er evidens for, at sedation af kritisk syge patienter i respirator forlænger respiratortiden, indlæggelsestiden på intensiv afdeling og den samlede hospitalsindlæggelsestid. Angst, smerter og delirium er almindeligt forekommende, underrapporterede, indbyrdes forbundne og multifaktorielle tilstande der hver for sig eller i kombination kan føre til nedsat tolerance / evne til at medvirke til mekanisk ventilation eller anden livsvigtig terapi. Imidlertid er disse tilstande helt eller delvist reversible og kan i mange tilfælde undgås ved målrettet behandling eller tidlig opmærksomhed på og elimination af udløsende faktorer. Vi introducerer en 7 trin-strategi omfattende 6 områder for systematisk og struktureret screening, som bør gå forud for anvendelse af sedativa (7. trin).

Trin 1: Identifikation og behandling af smerter

Trin 2: Identifikation og behandling af angst

Trin 3: Identifikation og behandling af delirium

Trin 4: Identifikation og behandling af dyspnø

Trin 5: Identifikation og behandling af abstinens

Trin 6: Identifikation og behandling af søvn og døgnrytmeforstyrrelser

Trin 7: Sedation

Formål

1. Sikre en ensartet dansk praksis af høj kvalitet vedrørende brug af sedativa hos kritisk syge patienter (i respirator) på danske intensivafdelinger.
2. Lindre smerte, angst og ubehag med færrest mulige bivirkninger.
3. Minimere det samlede forbrug af sedativa i forbindelse med kritisk sygdom.
4. Minimere antallet af respiratordage og indlæggelsesvarighed i forbindelse med kritisk sygdom.

I det følgende beskrives de 7 trin i en hurtig gennemgang med henblik på, at tilbyde læseren et hurtigt overblik. Emnerne uddybes og nuanceres i de efterfølgende hovedkapitler.

Trin 1: Smerter

Smerter er hyppigt forekommende og underrapporterede blandt kritisk syge patienter på intensiv afdeling.

Screening

Bør ske dagligt og med validerede scoringsværktøjer. Patienternes selvrapportering ved brug af Visual Analogue Scale (VAS) eller Numeric Rating Scale (NRS) er den mest valide metode. Behavioral Pain Scale (BPS) eller Critical Care Pain Observational Tool (CPOT) kan anvendes hos bevidsthedspåvirkede patienter.

Behandlingsstrategi

Smertebehandlingen skal være differentieret og forholde sig til:

- Lokalisation
- Smertetype/-kvalitet
- Intensitet
- Forværrende eller lindrende faktorer
- Om smerterne er spontane, tilstede i hvile eller er procedurerelaterede
- Om smerterne er akutte eller kroniske

Behandlingsmål

- At opnå smertefrihed i hvile. Procedurerelaterede smerter bør behandles i et p.n. regime med opioider karakteriseret ved kort $T_{1/2}$ og hurtigt anslag.
- At undgå overdosering.

Valg af analgetika

Anbefalede analgetika omfatter primært opioider og perifert virkende non-opioide analgetika. Ved forekomst af neurogene smerter anbefales behandling med tricycliske antidepressiva eller antikonvulsiva. Clonidin, perifer nerveblokade og/eller lav-dosis ketamin kan anvendes som adjuvans.

Valg af opioid bør ske under hensyntagen til ønsket administrationsmåde, $T_{1/2}$ og forekomst af aktive metabolitter.

Fast, regelmæssig i.v. eller p.o. administration af opioider, suppleret med p.n. behandling af gennembrudssmerter, anbefales fremfor kontinuerlig administration.

Abstinensprofylakse / opioidaftrapning

I forbindelse med seponering af pågående opioidbehandling bør risikoen for udvikling af abstinens vurderes, og der bør tages stilling til observation og forebyggende foranstaltninger i form af gradvis aftrapning og evt. omlægning til p.o. terapi (Se afsnit "opioid-abstinenser" i kap. "Abstinensstilstande")
(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Smertebehandling", kapitel 1).

Trin 2: Angst

Beskrivelse

Angst er en subjektiv oplevelse og beskrives bedst af patienten selv. Symptombilledet er varierende, med eller uden objektive fund og kan optræde alene eller som ledsagefænomen til smerter, abstinens, delirium, dyspnø m.m.

Forekomst

Angst er hyppigt forekommende i forbindelse med kritisk sygdom. Tilstanden øger risikoen for nedsat tolerance for / accept af livsvigtig behandling, herunder respiratorterapi og ubehandlet risikeres øget brug af sedativa.

Forebyggelse

Forebyggelse bør ske ved at skabe informative, imødekommende, professionelle og rolige omgivelser, samt ved elimination eller behandling af potentielt udløsende faktorer (smerter, abstinens, delir, dyspnø m.m.)

Behandling

Behandlingen er primært non-farmakologisk i form af tryghedsskabende tiltag som verbalt og fysisk nærvær og elimination eller behandling af evt. udløsende faktorer. Ved akut behandlingsbehov anbefales benzodiazepin med kort halveringstid i fast døgndækkende dosering. Antipsykotika har alle angstdæmpende effekt og kan anvendes. I de tilfælde hvor angst optræder som ledsagefænomen til smerter, delirium, abstinenser, dyspnø m.m., målrettes behandlingen disse tilstande.

Patienter i kronisk benzodiazepin behandling bør fortsætte denne.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Angst", kapitel 2).

Trin 3: Delirium

Beskrivelse

Intensivt delirium er en akut opstået, svingende ændring i bevidsthed og kognition under indlæggelse på intensiv afdeling. Der skelnes mellem hyperaktivt, hypoaktivt og blandet delirium. Tilstanden er særdeles ubehagelig for patienten men også meget vanskelig og udfordrende for personalet. Tilstanden medfører ofte nedsat compliance til nødvendig behandling, er hyppigt forekommende, ofte vanskelig at erkende og formentlig underdiagnosticeret.

Disposition

En lang række disponerende faktorer er påvist, nogle er præ-eksisterende (alder, alkohol, demens samt hypertension) og andre relateret til den kritiske sygdom (høj Apache II, angst, koma, infektioner, metaboliske forstyrrelser, sedativa, opioider samt antal invasive adgange).

Screening og diagnose

Screening og diagnostik bør ske med validerede screeningsværktøjer, f.eks. "CAM-ICU".

Forebyggelse

Forebyggende non-farmakologiske foranstaltninger bør rettes mod disponerede individer.

Behandling

- Tilstanden er reversibel og svinder i forbindelse med effektiv behandling af grundsygdommen.
- Non-farmakologisk behandling omfatter brug af audiovisuelle hjælpemidler, konkret og kortfattet kommunikation med kort tidshorizont, ro med fokus på døgnrytme og uforstyrret søvn og tidlig mobilisering.
- Farmakologiske behandling kan omfatte antipsykotika, anxiolytika og ultimativt kortvarig sedation som en sidste udvej.
- Såvel non-farmakologisk som farmakologisk behandling er symptomatisk og har til formål at dæmpe frustration, angst og ledsagende agitation for dermed at bane vej for anden livsvigtig terapi.
- Behandlingen afhænger af om der er tale om 1) hypoaktivt delirium, 2) Hyperaktivt og blandet delirium eller om der er tale om 3) behandlingsrefraktært hyperaktivt delirium.

- En detaljeret beskrivelse inklusive medicinske behandlingsforslag kan findes i kap. 3 "Delirium"

Trin 4: Dyspnø

Er en oplevelse af anstrengt vejtrækning, lufthunger eller kvælning og er ofte associeret med en følelse af angst eller panik med nedsat accept af mekanisk ventilation til følge. Tilstanden er hyppigt forekommende blandt kritisk syge patienter. Dyspnø kan have organisk såvel som ikke-organisk grundlag. PaO₂ og PaCO₂ i blod kan være indenfor normalområdet.

Forebyggelse

Bør ske ved information, sikring af smertefrihed og tryghedsskabende foranstaltninger samt sikring af sufficient ilttilbud og kuldioxid udluftning, herunder løbende optimering af respiratorindstillinger og hæmodynamik.

Monitorering

Bør ske ved patientens selvrapporering og klinisk observation af respiration og cirkulation, herunder hyppig kontrol af syre-base status. Indgående kendskab til monitorering af mekanisk ventilation, tegn på og årsager til patient-respirator dyssynkronicitet er af afgørende betydning, hvis dyspnø under pågående mekanisk ventilation skal afhjælpes.

Behandling

Skal rettes mod udløsende årsager, herunder optimering af respiratorindstillinger. Opioider kan foruden analgetisk effekt også have lindrende effekt mod lufthunger.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Dyspnø", kapitel 4).

Trin 5: Abstinenser

Baggrund

Alkohol-, benzodiazepin- og opioid abstinenser er almindeligt forekommende på danske hospitaler. Symptomerne er generelt uspecifikke og nærmere beskrevet i de respektive afsnit i hovedkapitlet.

Alkohol-abstinenser

Optræder tidligt efter fald i alkoholpromillen og er en potentielt livstruende tilstand. Tilstanden varer i de fleste tilfælde 1-3 døgn. Der skelnes mellem simpel abstinens (grad 1), truende delirium med hallucinationer på syn og hørelse (grad 2) samt delirium tremens med bevidsthedspåvirkning i form af konfusion (grad 3). Abstinenskrampe kan optræde samtidigt med eller uafhængigt af øvrige abstinenssymptomer og optræder oftest indenfor 48 timers abstinens.

Monitorering og behandling

Screening og monitorering bør ske ved anvendelse af en valideret abstinensscore med regelmæssige intervaller. Brug af standardiserede behandlingsprotokoller og stram titrering af benzodiazepin eller barbiturat fast på baggrund af abstinensscoren reducerer behovet for respiratorterapi som følge af overdosering. Benzodiazepin anbefales som 1. valg grundet eksistensen af specifik antidot. Propofol kan anvendes i refraktære tilfælde, men kræver oftest intubation. Clonidin kan anvendes som adjuverende terapi, men har ikke dokumenteret effekt på delirium eller abstinenskrampe.

Husk B-vitamin før glucose indgift.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "abstinensstilstande", kapitel 5.

Alkohol abstinens scorings-skema findes i "værktøjskassen").

Opioid-abstinenser

Opioid-abstinenssymptomer er uspecifikke, ubehagelige, men almindeligvis ufarlige.

Behandlingsstrategi

Evt ophørt opioid behandling genindsættes i ækvipotent dosering og der påbegyndes gradvis aftrapning. - Der er ingen konsensus for bedste strategi

Anbefaling

- Patienter i kronisk smertebehandling bør i forbindelse med indlæggelse fortsætte igangværende behandling eller overgå til andet opioid i ækvipotent dosering.
- For opioid-naive patienter som har været i højdosis opioid-infusion i mindre end en uge aftrappes infusionen med en dosisreduktion på 10-15% hver 6-8 time
- For opioid-naive patienter som har været i højdosis behandling i mere end en uge aftrappes infusionen med max 10% per dag. Alternativt skiftes til peroral behandling med metadon (se hovedkapitlet for instruks)
- Clonidin kan bruges som adjuverende abstinensprofylakse i tillæg til opioid.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Abstinensstilstande", kapitel 5.)

Benzodiazepin-abstinenser

Forekommer blandt intensivpatienter efter ophør af kronisk behandling med benzodiazepin og efter brat seponering af benzodiazepin-baseret sedation. Risikoen er størst efter længerevarende indgift (> 7 dage) i høj dosering.

Symptomerne er som ved øvrige abstinensstilstande uspecifikke. Alvorligste symptomer er generaliserede krampeanfald og delirium.

Forebyggelse og behandling

Patienter i langtidsbehandling med benzodiazepin kræver gradvis og langsom dosisreduktion, ofte over flere måneder. Under indlæggelse bør vanlig benzodiazepin behandling derfor fortsættes i ækvipotent dosering.

Efter langvarig sedation med midazolam til patienter i højrisiko gruppe foretages langsom aftrapning ved hjælp af peroral benzodiazepin med lang halveringstid. Lorazepam (Temesta[®]) foretrækkes fremfor diazepam, idet sidstnævnte har aktive metabolitter med variabel halveringstid og virkningsvarighed. (En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Abstinensstilstande", kapitel 5.)

Nikotin-abstinenser

Symptomerne er ufarlige og oftest milde. Rutinemæssig anvendelse af nikotin substitution kan ikke anbefales.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Abstinensstilstande", kapitel 5.)

Trin 6: Søvn-og døgnrytme-forstyrrelser

Der er ingen evidens for at anbefale natlig sedation og/eller anvendelse af søvnfremkaldende farmaka til sikring af søvn hos kritisk syge patienter.

De benzodiazepin lignende stoffer zopiclon og zolpidem afkorter hos raske forsøgspersoner indsovningstiden, øger den samlede søvntid og synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde. Disse stoffer kan forsøges. Andre muligheder er melatonin, clonidin, dexmedetomidin.

På baggrund af konsensus anbefales strukturelle tiltag med henblik på nattero og hensigtsmæssige lysforhold til understøttelse af bevaret døgnrytme. Rutinemæssige natlige forstyrrelser som følge af observations- eller plejemæssige opgaver på stuen bør begrænses mest muligt.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet. " Søvn", kapitel 6).

Trin 7: Sedation

Kritisk syge, mekanisk ventilerede patienter bør ikke sederes rutinemæssigt. Ukritisk brug af sedativa forlænger indlæggelsestiden på intensiv afdeling og tiden i respirator og er kun sjældent absolut indiceret. Undtagelserne kan være tilstande med øget intrakranielt tryk, terapeutisk hypotermi, kramper eller svær respirationsinsufficiens, særligt i tilfælde af neuromuskulær blokade og bugleje ventilation.

Terapimålet er derfor at patienten er vågen, komfortabel og kognitivt intakt med brug af mindst mulig sedativa. Dette opnås ved rutinemæssig screening for reversible årsager (smerter, angst, delirium, hypoxi m.m.), og målrettet behandling af disse, hvis de er tilstede. Såfremt dette vurderes utilstrækkeligt påbegyndes sedation.

Brugen af sedation bør være vejledt af specifikke mål for sedationsdybde ved brug af en valideret sedations-score og der bør udføres daglig standardiseret vækning ved en såkaldt "Wake-up test" med revurdering af det fortsatte sedationsbehov.

Strategi

- Reversible årsager til stress og manglende komfort identificeres ved gennemgang af de "6 trin" og målrettet terapi iværksættes.
- Ved utilstrækkelig effekt heraf påbegyndes sedation i mindst mulig dosering. Behandlingen bør være vejledt af journalført mål for sedationsdybde og løbende monitorering ved brug af valideret sedationsscore
- Med mindre kontraindikation foreligger bør iværksat sedation afbrydes dagligt med henblik på revurdering af fortsat sedationsbehov, ønsket sedationsdybde og dosisjustering.

Valg af sedativa: Lægemedler anvendt til sedation af kritisk syge patienter i respirator omfatter: Propofol, benzodiazepiner, opioid baseret analgosedation samt dexmedetomidin. Stofferne gennemgås i hovedkapitlet. (En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet. " Sedation til kritisk syge patienter", kapitel 7).

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. Der er registreret smerter hos mere end 70 % af hjertekirurgiske patienter under indlæggelse på intensiv afdeling. Smerterne optrådte især i forbindelse med vendinger og blev beskrevet som svære hos 41 % af disse ². I blandede populationer af medicinske og kirurgiske intensivpatienter er forekomsten af smerter opgjort til omkring 45 %. Udover smerter i hvile oplever mange patienter smerter relateret til diverse procedurer. Smerter beskrives som, et af de mest stressende og pinefulde symptomer under indlæggelse på en intensiv afdeling ³.

Akutte smerter kan føre til kroniske smertetilstande defineret som smerter, der ikke synes at have biologisk baggrund og som varer i mere end 3-6 måneder. Kroniske smerter opstået efter intensiv terapi er beskrevet hos op til 45 % af kirurgisk/medicinske patienter. Der findes kun få studier, der beskriver risikofaktorer for udvikling af kroniske smerter efter intensiv terapi. Derimod er meget høj smerteintensitet, længerevarende smerter og eller ukontrollerede postoperative smerter blandt de hyppigst påviste risikofaktorer hos kirurgiske patienter ⁴.

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 patientpopulationer.

Inddeling af smerter

Akutte smerter

- Følge af invasive procedurer, traume og kirurgi.
- Ubehag fra monitorerings- og behandlingsudstyr (katetre, dræn, NIV maske, endotrachealtube mv).
- Diverse plejeprocedurer (sugning, fysioterapi, sårskift, vending og mobilisation mv).
- Længerevarende immobilitet.

Kroniske smerter

Tidligere eksisterende smertevoldende sygdomme.

Angst, frygt, søvndeprivation, 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 ⁵.

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 smertebehandling ⁶.

Der findes forskellige metoder til vurdering af smerter hos "vågne" patienter:

- 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) ⁷.
- Behavioral Pain Scale (BPS) ⁵.

Smertetype/-kvalitet

Somatiske nociceptive smerter er konstante grund smerter, 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 eventuelt kolikagtige. Er hyppigt ledsaget af autonome symptomer i form af kvalme, opkastninger, ventrikelaspirater, svedudbrud, blodtryks- 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 ændret 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 (fantomsmerter), ved herpes zoster både i den akutte fase og som postherpetisk neuralgi, ved forskellige former for polyneuropati (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 tricycliske antidepressiva, antikonvulsiva, metadon eller lav-dosis ketamin-infusion.

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.
- Døgndækkende dosering skal tilstræbes, idet forebyggelse af smerter er mere effektivt end behandling af eksisterende smerter.
- Kontinuerlig opioid infusion bør minimeres både mht. dosis og infusionsperiode.
- Der skal foreligge pn ordinationer til behandling af gennembrudssmerter (15-20 % af opioid døgndosis).
- Forekomsten af smerter og effekten af eventuel iværksat behandling skal som minimum dagligt vurderes og justeres ved behov.

Procedurereleterede smerter

- Der bør foreligge en plan for behandling af diverse smertevoldende procedurer.

- Planen skal tage højde for procedurens art og varighed og valget af opioid skal foretages med udgangspunkt i stoffets anslagstid og virkningsvarighed. 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 opioidbehandling i ækvianalgetiske doser.
- Derudover skal akutte smerter behandles under hensyntagen til, at patienter i langtidsbehandling med opioid pga. tilvænnning har behov for større opioid doser end ikke tilvænnede patienter. Gælder både fast og pn dosering.

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 ^{8,9}.

Behandling

Ikke-farmakologiske interventioner

Passende lejring, frakturstabilisering mv.

Farmakologiske interventioner

Opioider

Generelt for opioider

- Valg af præparat afhænger af stoffets farmakologiske effekt og potentielle bivirkninger (se ækvipotentstabel).
- Udover til smertebehandling er opioider nyttige ved behandling af patienter med respirationsinsufficiens, da de effektivt reducerer den subjektive følelse af lufthunger. Er ikke angstdæmpende og medfører ikke amnesi.
- Pga mange bivirkninger (se nedenfor) bør anvendelse af opioid reduceres mest muligt og der bør dagligt tages stilling til om der fortsat er indikation for opioid behandling.
- Kontinuerlig opioid-infusion bør minimeres både mht dosis og infusionsperiode, da lang infusionsperiode og høj dosis kan medføre toleransudvikling, akkumulation og dermed risiko for overdosering og efterfølgende udvikling af abstinenser.
- Ved dosering efter vægt anvendes ideelvægt frem for aktuel vægt.
- Depotpræparater ikke hensigtsmæssige til patienter med akutte smerter.
- 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.
- Der er ingen evidens for forskel i analgetisk effekt mellem de forskellige opioider, når der anvendes ækvianalgetiske doser.
- Lav-dosis ketamin kan overvejes som supplement ved stort opioid behov, toleransudvikling og dårlig smerte kontrol.

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, delirium 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.

Urinretention: Sjældent et problem hos intensivpatienter, 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 kan medføre fysisk afhængighed og dermed risiko for abstinenssymptomer ved brat seponering. Symptomdebut afhænger af de enkelte opioiders halveringstid. Kan forebygges ved gradvis aftrapning med ca. 10 % dagligt efter længerevarende opioidinfusion (>7 dage). (American Pain Association). Alternativt skift til stof med længerevarende virkningsvarighed (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 smertefuld. 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 langtidsindlagte ¹⁰.

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 og sikker effekt opnået, seponeres eller aftrappes opioid-infusionen.
- I omstillingsfasen er det ofte nødvendigt at give supplerende doser intravenøst, da ækvipotent dosis kan være vanskelig at beregne.
- Indtil målet for smertebehandlingen er nået, justeres dosis dagligt 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 afdeling.

Fentanyl

- Semisyntetisk μ -receptorselektiv opioid agonist.
- Kan administreres parenteralt og transdermalt.
- Transdermal administration kan som hovedregel ikke anbefales til kritisk syge patienter.
- Akkumuleres efter længerevarende kontinuerlig infusion, idet halveringstiden stiger med varigheden af administration.
- Velegnet til behandling af akutte smerter i en kortere periode.
- Velegnet til procedurerelaterede smerter.
- Ingen aktive metabolitter og kan derfor anvendes til nyreinsufficente patienter.

Sufentanil, Sufenta^R

- Syntetisk μ -selektiv opioidagonist.
- Sufentanil er et kraftigt virkende og har 7-10 gange større affinitet for μ -receptorerne end fentanyl.

- 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.

Alfentanil, Rapifen^R

- Syntetisk ren opioid agonist.
- 25 gange stærkere virkende end morfin.
- Velegnet til kortere varende procedurer.
- Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter.
- Mindre end 1 % udskilles uomdannet gennem nyrerne.

Morfin

- Ren agonist med overvejende effekt på μ -receptorer.
- Kan administreres parenteralt, peroralt og rectalt. Biotilgængelighed efter rectal administration svarer til peroral administration.
- Velegnet til behandling af baggrundssmerter.
- Ikke velegnet til procedurereleterede smerter.
- 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 leverinsufficiente patienter.

Ketogan

- Ren μ -agonist tilsat spasmolytikum.
- Kan administreres parenteralt, peroralt og rectalt. Biotilgængelighed efter rectal administration er som efter peroral administration.
- Teoretisk effekt på tilstande med spasmer (eks. koliksmarter).
- Velegnet til behandling af baggrundssmerter – dog stort misbrugspotentiale
- Kan anvendes til nyreinsufficiente patienter.

Oxycodon, Oxycontin^R (depotpræparat) og Oxynorm^R

- Semisyntetisk μ - og muligvis κ -receptor agonist
- Findes i en korttids-virkende form til peroral og parenteral anvendelse (Oxynorm^R) og som depotpræparat (Oxycontin^R).
- Er ved peroral behandling 1,5 – 2 gange så potent som morfin.
- Er velegnet til behandling af baggrundssmerter.
- Ikke velegnet til procedure-relaterede smerter.
- Metaboliseres i tarm og lever til overvejende inaktive metabolitter.
- Kan anvendes hos nyreinsufficiente patienter, hvor fraværet af aktive metabolitter gør brug af stoffet rationelt, men bør kun undtagelsesvist anvendes hos nyreraske patienter pga stort misbrugspotentiale.

Remifentanil, Ultiva^R

- Syntetisk morfinlignende analgetikum.
- Metaboliseres i blodet af esteraser uafhængigt af organfunktioner og akkumuleres derfor ikke. Ultrakort halveringstid.
- Pga toleransudvikling bør det ikke anvendes til længerevarende smertebehandling.
- Inden seponering skal det overvejes, om patienten har behov for fortsat smertebehandling. I givet fald skal denne iværksættes og effekt være opnået inden seponering pga remifentanils meget korte halveringstid.
- Når remifentanil seponeres er det ligeledes vigtigt, at der foreligger en plan for eventuel abstinensprofylakse afhængig af behandlingsvarighed og den givne dosis.
- Velegnet til korterevarende smertevoldende procedurer eksempelvis skiftninger.
- Kan bruges som led i sedation af patienter, hvor hyppig neurologisk vurdering er nødvendig.

Metadon

- Ren syntetisk μ -receptor agonist og NMDA-receptor antagonist.
- Kompleks farmakokinetik, der medfører risiko for akkumulation.
- Kan administreres parenteralt og peroralt.
- Absorberes let efter peroral indgift.
- Biotilgængeligheden høj over 80 %.
- Doseringsintervallet er kortere ved anvendelse til smertebehandling sammenlignet med vedligeholdelsesbehandling af opioid misbrugere.
- Velegnet til behandling af baggrundssmerter. Meget lille misbrugspotentiale.
- Uegnet til behandling af procedurereleterede smerter.
- Velegnet i forbindelse med aftrapning af opioider med kort virkningsvarighed.
- Ingen aktive metabolitter.
- Kan anvendes til nyreinsufficente patienter.

Petidin

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

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.
- 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 creatininclearance 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:

<i>Creatinin-clearance (ml/min)</i>	<i>Total døgndosis (mg/dg)</i>	<i>Dosering (mg)</i>
> 60	1.200	400 mg x 3
30-60	600	300 mg x 2
15-30	300	300 mg x 1
< 15	150	300 mg hver 2. dag

Der kan undertiden opnås bedre behandlingsresponse 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.

Lavdosis S-ketamin

- Ketamin en selektiv NMDA-receptor antagonist.
- Virker analgetisk i subanæstetiske doser.
- Kun sparsomt undersøgt til kritisk syge patienter.
- Er vist at kunne modulere opioid tolerans, opioid-induceret hyperalgesi og allodyni¹¹
- Kan anvendes som adjuvans til opioid - især undersøgt til cancer-relaterede smerter og til postoperativ smertebehandling¹²⁻¹⁴.
- Kan forsøges til behandling af neuropatiske, iskæmiske og viscerale smerter.
- *Dosering: Bolus dosis 0,1 – 0,5 mg/kg iv efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 0,07 – 0,2 mg/kg/time som iv infusion.*
- Virkningen af enkelt dosis indtræder i løbet af 30-40 sekunder og varer op til 10 minutter.
- Eliminationshalveringstiden er 2-3 timer.
- Kan medføre hallucinationer og andre psykologiske bivirkninger, men bivirkningerne er dosis afhængige.
- Af øvrige bivirkninger kan nævnes bevægeforstyrrelser, hududslæt, dobbeltsyn, forhøjet intraokulært tryk, nystagmus, arytmier, bradykardi, hypotension, anafylaktisk reaktion.
- Bivirkningerne kan dæmpes ved dosisreduktion og ved indgift af benzodiazepin.
- Kombination med sympatomimetika, thyreoideahormoner og vasopressin kan medføre stigning i blodtryk og puls.

- Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved nyreinsufficiens. Dosering usikker ved leversvigt.
- Forsigtighed ved hjerteinsufficiens, ubehandlet hypertension, ustabil angina pectoris, sygdomme i centralnervesystemet, psykiske sygdomme, ubehandlet glaucom.

Konklusion

Smarter 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 skal tage højde for såvel hvi-lesmerter som procedurerelaterede smerter. Opioid behandling reduceres mest muligt pga mange bivirkninger. Effekten af den iværksatte terapi bør kontrolleres med jævne mellemrum ved anvendelse af et relevant scoringssystem og justeres ved behov afhængig af det terapeutiske respons.

Referencer

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249.
2. Gelinac C. Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive & critical care nursing : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses* 2007; 23: 298-303.
3. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med* 2010; 38: 2155-60.
4. Puntillo KA, Naidu R. Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: two clinical conundra. *Current opinion in critical care* 2016; 22: 506-12.
5. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, Mann C, Lefrant JY, Eledjam JJ. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 1691-9.
6. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HP, Bruins P, Belitser SV, de Boer A, Tibboel D, Knibbe CA. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 2008; 12: R15.
7. Gelinac C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *The Clinical journal of pain* 2007; 23: 497-505.
8. 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: 2218-23.
9. 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. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1998; 12: 654-8.
10. Busch C, Jensen N-H, Sjøgren P, Frølich S, Jørgensen M, Jensen NH. *Praktisk klinisk smertebehandling*: Munksgaard Danmark, 2009.
11. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2006; 60: 341-8.
12. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesthesia and analgesia* 2004; 99: 482-95, table of contents.
13. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006: CD004603.
14. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 11: CD003351.

Angst

Definition

Er en tilstand med vedvarende ængstelse og med et autonomt beredskab som respons på reelle og/eller potentielle trusler ¹.

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 insufficiant smertebehandling, kvælningssornemmelse, kontroltab, kommunikationsvanskeligheder, respiratorterapi, forstyrrelser af søvnmønster, isolation, tilstedeværelse af invasive og enterale katetre, infusions-slang, trachealtube samt monitoreringsalarmer ^{2,3}.

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 nedsat respirator compliance, blodtrykstigning, pulsstigning og svær uro eller aggressiv adfærd/agitation ⁴. Angst kan være selvstændigt optrædende; men ses også ofte som ledsage-symptom ved smerter, delirium eller abstinens. Det er vist, at dyspnø er stærkt associeret med angst hos mekanisk ventilerede patienter ⁵.

Angst er således et komplekst fænomen som kan have alvorlig påvirkning af patientens såvel psykiske som fysiske stabilitet ⁶.

Strategi

Forebyggelse

At skabe imødekommende, 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. Derfor bør den professionelle være specielt opmærksom på tilstanden og vide at angst af patienten også ofte beskrives som frustration, frygt, panik ⁶.

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. ^{3,7,8}.

Klinisk psykologisk intervention under den intensive indlæggelse kan i svære tilfælde overvejes, idet dette udover at reducere frekvensen af angst hos den enkelte patient under indlæggelsen også ser ud til at reducere forekomsten af psykiske sequelae 12 måneder efter udskrivelse fra intensiv afdeling ⁹.

Farmakologisk behandling

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

Patienter, der er i behandling for angst inden indlæggelsen, bør fortsætte denne behandling.

Benzodiazepiner

Har anxiolytisk effekt og er 1. valgs præparat 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. Præparater med kort halveringstid anbefales.

Ved behov for længerevarende behandling er peroral administration i fast døgndækkende dosering at foretrække.

I forbindelse med akut behandling kan intravenøs administration af enkelt doser anvendes.

Antipsykotika

I små doser har disse præparater nogen anxiolytisk effekt overfor ikke psykotisk angst.

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.

Referencer

1. Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation. Challenges ahead. *Critical care clinics* 1994; 10: 659-71.
2. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006; 34: 2541-6.
3. Brush DR, Kress JP. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient. *Clinics in chest medicine* 2009; 30: 131-41, ix.
4. 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. *The American journal of nursing* 2007; 107: 40-8; quiz 49.
5. Schmidt M, Demoule A, Polito A, Porchet R, Aboab J, Siami S, Morelot-Panzini C, Similowski T, Sharshar T. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39: 2059-65.
6. Tate JA, Devito Dabbs A, Hoffman LA, Milbrandt E, Happ MB. Anxiety and agitation in mechanically ventilated patients. *Qualitative health research* 2012; 22: 157-73.
7. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2335-44.
8. Pun BT, Dunn J. The sedation of critically ill adults: part 2: management. *The American journal of nursing* 2007; 107: 40-9; quiz 50.
9. Peris A, Bonizzoli M, Iozzelli D, Migliaccio ML, Zagli G, Bacchereti A, Debolini M, Vannini E, Solaro M, Balzi I, Bendoni E, Bacchi I, Giovannini V, Belloni L. Early intra-intensive care unit psychological intervention promotes recovery from post traumatic stress disorders, anxiety and depression symptoms in critically ill patients. *Critical Care* 2011; 15: R41.

Delirium

Definition

Delirium er en akut opstået mental tilstand med påvirket bevidsthed og kognition. Tilstanden skyldes somatisk sygdom og / eller medicin. Delirium er således ikke en psykiatrisk lidelse som sådan, men bør opfattes som et organsvigt på linje med f.eks. et nyresvigt. Intensivdelirium er delirium opstået på en intensivafdeling^{1,2}.

Introduktion

Delirium ses ofte hos hospitalsindlagte patienter og også blandt plejehjemsbeboere og skrøbelige ældre i eget hjem³. Et dansk studie fandt, at 40% af intensivpatienterne fik delirium, andre studier har fundet incidenser helt op til 50-80%⁴⁻⁶.

Delirium er en alvorlig tilstand: Delirium er associeret med en øget 6-måneders mortalitet, flere dage med respiratorbehandling, længere indlæggelse på sygehuset og en højere risiko for kognitive symptomer 3 og 12 måneder efter udskrivelsen fra sygehuset^{5,7-9}. Et studie har vist, at for hver dag patienterne har delirium, øges ét-års mortaliteten med 10%¹⁰. Et studie har dog vist, at sedations-relateret delirium, der forsvinder kort tid efter seponering af sedationen, ikke har samme dårlige prognose som delirium generelt¹¹. Der er ikke påvist en kausal sammenhæng mellem delirium og alle disse alvorlige komplikationer.

Beskrivelse

Delirium udvikles over en kort periode, timer til dage, og varierer typisk over døgnet. Patienterne har et forstyrret og svingende bevidsthedsniveau med en manglende evne til at fastholde og flytte opmærksomheden. Der kan være kognitive forstyrrelser som hukommelsestab, desorientering, taleforstyrrelser og en ændret opfattelsesevne, der ikke skyldes en eksisterende demens. Søvnforstyrrelser ses hyppigt. Hallucinationer og vrangforestillinger kan være, men behøver ikke være til stede¹.

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, katetre mm. De kan være aggressive og emotionelt labile. Patienter med den hypoaktive form er typisk tilbagetrukne, 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 delirium⁴.

Patogenese

Patogenesen bag delirium kendes ikke, den er formentlig multifaktoriel. Talrige studier har beskæftiget sig med disponerende faktorer til udvikling af delirium, det er dog ikke klart, hvilke der har betydning for intensivpatienterne, eller hvor meget de enkelte faktorer betyder².

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^{12,13}:

Ikke-korrigerbare faktorer

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

Potentielt korrigerbare faktorer

Faktorer associeret til den akutte sygdom, der har ført til indlæggelse på en intensivafdeling

- Sygdommens sværhedsgrad (APACHE II / SAPS-score)
- Indlæggelsestiden på intensiv
- Medicin, især benzodiazepiner, opioider og steroid, men talrige stoffer er nævnt, se bilag
- Abstinenser
- Infektioner
- Smerter

- Hypoxi, acidose, elektrolytforstyrrelser
- Hæmodynamisk instabilitet
- Patient / respirator samarbejdsvanskeligheder
- Immobilisation
- Stress, frustrationer
- Manglende søvn
- Høre- og synsnedsettelse

Faktorer associeret til omgivelserne

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

Diagnose

Delirium er en klinisk diagnose. Tilstanden, især den hypoaktive form, kan være svær at opdage, med mindre patienterne screenes systematisk ^{2,6}. CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) er en test udviklet til brug for ikke-psykiatrisk uddannet personale til screening for og diagnosticering af delirium hos intuberede patienter ¹⁴⁻¹⁶. Både sensitivitet og specificitet er høj, henholdsvis omkring 90 og nær 100%. Testen kan udføres på et par minutter. CAM-ICU er ikke valideret hos patienter med akutte hjerneskader (traumer, SAH, apopleksi osv.).

Det er ikke vist, at screening for delirium ændrer på mortalitet, indlæggelsestiden eller risikoen for udvikling af langtidsvarende kognitive symptomer ². 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 tid, tydende på, at man ved screening og tidlig behandling måske kan mildne og afkorte de delirøse episoder ¹⁷. Systematisk screening anbefales i de nyeste internationale guidelines på området, da det skærper opmærksomheden hos personalet, så potentielt korrigerbare risikofaktorer hurtigere bliver behandlet, og der hurtigere startes non-farmakologisk behandling af tilstanden ².

Strategi

Den overordnede strategi er:

- Screen for delirium.
- Iværksæt forebyggende non-farmakologisk behandling til særligt udsatte patienter (f.eks. ældre patienter med megen komorbiditet og evt. tidligere delirøse episoder).
- Stil diagnosen.
- Iværksæt nonfarmakologisk behandling.
- Forsøg så vidt muligt at behandle og eliminere de disponerende faktorer. Specielt anbefales så vidt muligt at undgå polyfarmaci med cerebralt aktive stoffer som bl.a. sedativa og opioider.
- Hvis farmakologisk behandling findes indiceret, vurderes for den enkelte patient, hvilket stof der skal anvendes. Det anbefales at give mindst mulige dosis i kortest mulig tid.

Forebyggelse

Hos ældre medicinske patienter og hos patienter med hoftefraktur har en målrettet indsats for at fjerne / mindske de disponerende faktorer til udvikling af delirium nedsat hyppigheden af delirium, men formentlig ikke sværhedsgraden og recidivfrekvensen ^{18,19}. 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 delirium ²⁰.

Der er ikke evidens for, at delirium kan forebygges med farmakologisk behandling ².

Behandling

Behandling af delirium er vanskelig og evidensen for både non-farmakologisk og farmakologisk behandling af intensivpatienter er yderst sparsom ^{2,21}. Lidt forenklet, men heller ikke helt forkert, kan man sige, at behandlingen af delirium er at gøre patienterne raske, seponere al medicin og udskrive dem fra intensiv. Behandlingen skal således rettes mod den sygdom, der har ført til indlæggelse på intensivafdeling, de komplikationer, der måtte tilstå f.eks. en ny septisk episode, og de korrigerbare risikofaktorer patienten måtte have, f.eks. smerter eller abstinenser. Man må gøre sig klart, at såvel non-farmakologisk som farmakologisk

behandling af delirium er ren symptombehandling. Målet for behandlingen er som følge heraf ikke nødvendigvis at gøre patienterne deliriumfrie, hvilket meget ofte ikke er muligt, så længe de er på intensiv, men patienterne skal lindres, og de skal bringes i en tilstand, hvor de kan modtage intensiv pleje og behandling.

Non-farmakologisk behandling

Den non-farmakologiske behandling af delirium sigter mod at mindske og om muligt eliminere de disponerende faktorer^{2,13}. Man bør forsøge at:

- Mobilisere tidligt
- Optimere syn og hørelse
- Kommunike med kort tidshorizont (få minutter) og med konkret indhold
- Hyppigt orientere om tid og sted
- Reducere stimuli fra alarmer, TV og personale
- En døgnrytmeplan er ofte en fordel, se dog næste punkt
- 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.
- Nærvær og beroligelse, evt. fast vagt.

Farmakologisk behandling

Der er stadig ikke evidens for farmakologisk behandling af delirium, derfor anbefales ikke rutinemæssig brug, hverken med haloperidol, 2. generations antipsykotika eller dexmedetomidin^{2,21-24}. Patienterne kan dog være forpinte, udadreagerende, selvskadende eller, som nævnt ovenfor, være i en tilstand, hvor de ikke kan modtage den pleje og behandling, der skal til, for de kan udskrives fra intensiv. Det kan derfor efter en lægelig individuel vurdering være relevant at forsøge at behandle farmakologisk. Effekten af behandlingen bør følges og dokumenteres nøje. Det er vigtigt, at behandlingen enten er seponeret, før patienten udskrives fra intensiv, eller der er lavet en kortvarig udtrappingsplan ved udskrivelsen for at hindre unødige, længerevarende medicinering af patienterne^{25,26}. Hvilket af de nedenfor stående stoffer (i en ikke prioriteret rækkefølge), der vælges, afhænger af en individuel vurdering af patienterne og deres symptomer, der er ingen randomiserede studier af god kvalitet, der fremhæver ét af stofferne frem for de andre^{2,21-24}. Et enkelt studie har dog vist samme effekt af haloperidol og olanzapin, men de patienter, der fik olanzapin, havde ingen bivirkninger, hvorimod lette ekstrapyramidale bivirkninger sås i haloperidolgruppen²⁷.

Det gælder generelt for antipsykotika, at de fremkalder en såkaldt specifik dæmpning, dvs., at patienten bliver indifferent over for ydre stresspåvirkninger og indre ubehagelige impulser uden nødvendigvis at blive sederede. Det antages, at denne symptomdæmpning er medvirkende til den antipsykotiske virkning. Samtidig vil der ofte også indtræde en dæmpning af emotionalitet og af spontan aktivitet og initiativ. Den antipsykotiske virkning indtræder først efter ugers behandling.

Haloperidol

- generations lavdosis-antipsykotikum med ringe sedativ og antikolinerg effekt (dosisafhængigt).
- Kan administreres po eller iv. Størst erfaring hos intensivpatienter haves med iv-administration på baggrund af et studie, der har vist færre ekstrapyramidale bivirkninger, når stoffet blev givet iv frem for po²⁸. 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 sjældent²⁹. 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 eller hurtigst muligt efter behandling påbegyndes. Hvis patienterne udskrives til stamafdelingerne med haloperidol, bør der ligeledes foreligge et nyt EKG til dokumentation for normalt QTc-interval.
- Forsigtighed bør udvises hos ældre og hos patienter med leverinsufficiens.
- For hurtig intravenøs indgift kan give hypotension og bradykardi.

2. generations antipsykotikum: Olanzapin, risperidon og quetiapin.

- Stofferne har nogen sedativ effekt, olanzapin og quetiapin mest, risperidon mindst, ringe antikolinerg effekt og færre ekstrapyramidale bivirkninger end haloperidol.
- Stofferne har en umiddelbart angstdæmpende effekt og bør således være første valg ved angst i forbindelse med delirium.

- Administreres po / i sonde. Olanzapin 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 eller strukturel hjerneskade (f.eks. apoplexi eller traumatisk hjerneskade), til disse patienter foretrækkes risperidon som første valg.
- Hvis stofferne gives til natlig uro, administreres de nogle timer før, der skal være effekt.

Benzodiazepiner: Midazolam og oxapax.

- Hvis patienterne er meget angstede eller meget urolige, seponerende og / eller udadreagerende kan benzodiazepiner i små doser afprøves.
- Midazolam og oxapax foretrækkes pga deres i forhold til andre benzodiazepiners korte halveringstid.
- Forsigtighed bør udvises hos ældre og hos patienter med leverinsufficiens.

Dexmedetomidin.

Hvis patienterne specielt er urolige om natten og derfor efterfølgende er trætte om dagen, kan det overvejes at behandle med dexmedetomidin om natten.

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

Behandling af hypoaktivt delirium

Hvis patienterne er forpinte af angst og søvnproblemer kan et 2. generationsantipsykotikum forsøges, f.eks. tbl. olanzapin 5 mg til natten, dosis kan øges til 20 mg x 1. Til ældre og til patienter med hjerneskade gives tbl. risperidon ½-2 mg vesp.

Lavdosis haloperidol kan forsøges: Inj. haloperidol 1-5 mg iv til natten, evt. med øgning til 1- 5 mg x 2-3.

Behandling af hyperaktivt- og blandet delirium

Olanzapin: Tbl olanzapin 5 mg til natten, kan ved behov øges til 20 mg x 1. Dosis kan deles i to, hvis der er behov for den sedative effekt også i dagtiden.

Tbl. *quetiapin* 100 mg til natten, kan øges til 200 mg. Dosis kan deles i to, hvis der er behov for den sedative effekt også i dagtiden.

Tbl *risperidon* ½-1 mg til natten, kan øges til 2-4 mg.

Haloperidol: 1,25 – 5 mg op til 3 gange dagligt iv.

Behandlingsresistent hyperaktivt delirium

Hos få patienter er ovennævnte behandling ikke tilstrækkelig effektiv.

Man skal være opmærksom på, at antipsykotika i sjældne tilfælde kan være medvirkende årsag til delirium.

Quetiapin 50 mg til natten, dosis kan øges med 50 - 100 mg/dag til 800 mg (normal dosis for mani er 4-800 mg, det er fundet sikkert med en døgndosis på 1200 mg (pro.medicin.dk)). Det er dog sjældent der er behov doser > 100 mg x 2. Dosis kan deles i to, hvis der er behov for den sedative effekt også i dagtiden.

Haloperidol

Haloperidol ½ - 5 mg iv (afhængig af patientens alder og graden af agitation). Ved manglende effekt kan dosis gentages efter 20-30 minutter, indtil patienten er rolig / ikke delirøs.

Der foreligger ikke evidens for maksimal tilladelig dosis, men meget høje doser op til 500 mg er beskrevet^{30,31}. Til sammenligning er maksimal dosis ved behandling af akutte psykoser kun op til 20 mg dagligt (pro.medicin.dk).

Hvis patienten fortsat er svært agiteret efter en akkumuleret dosis på omkring 20 mg, må det overvejes, om den ønskede effekt kan opnås ved denne behandling. I stedet kan der suppleres med benzodiazepin i refrakte doser, til patienten er rolig.

Når patienten er rolig, kan der opstartes vedligeholdelsesbehandling. Dosis afhænger igen af patientens alder og graden af agitation, dosis bør ikke overstige 5 mg x 4 iv.

Aftrapningen af behandling starter så hurtigt som muligt, dvs når patienten er rolig / uden delirium. Der aftrappes over 3-5 dage.

Behandlingen seponeres ved ekstrapyramidale bivirkninger.

Sedering

Som sidste udvej til at kontrollere den svært agiterede patient, kan sedation komme på tale. I sådanne tilfælde er det måske en fordel at anvende dexmedetomidin frem for midazolam, evidensen herfor er dog meget sparsom ².

Konklusion

Delirium hos intensivpatienter er en bevidsthedsforstyrrelse opstået som følge af svær akut sygdom. Tilstanden ses hos op mod 50-80% af patienterne på en intensivafdeling. Delirium opdeles i en hypoaktiv (hyp-pigst), en hyperaktiv og en blandet form. Især den hypoaktive og den blandede form 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, længere indlæggelse på intensiv op på sygehuset og en højere risiko for kognitive symptomer 3 og 12 måneder efter udskrivelsen fra sygehuset.

CAM-ICU er en test, der på få minutter kan screene for delirium. Både sensitivitet og specificitet er høj, henholdsvis omkring 90 og nær 100%.

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.

Den endelige behandling rettes mod den sygdom, der har ført til indlæggelse på intensiv afdeling, evt komplikationer, f.eks. nye septiske episoder, og de korrigerbare risikofaktorer patienten måtte have, f.eks. underliggende abstinenser. Målet for behandlingen er ikke nødvendigvis at gøre patienterne deliriumfrie, hvilket meget ofte ikke er muligt, så længe de er på intensiv, men patienterne skal lindres, og de skal bringes i en tilstand, hvor de kan modtage intensiv pleje og behandling. Forebyggelse og nonfarmakologisk behandling af delirium sigter mod at minimere eller fjerne de potentielt korrigerbare faktorer, der disponerer til udvikling og vedligeholdelse af delirium. Traditionelt har haloperidol, og i de senere år 2. generations antipsykotika som olanzapin, quetiapin og risperidon, være brugt til behandling af delirium. Der er dog ingen evidens for effekten af denne behandling. I den enkelte situation må det derfor være en lægelig vurdering, om og hvordan disse stoffer skal bruges.

Referencer

1. Association AP, Association AP, DSM-IV TFO. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46: e825-e73.
3. Svenningsen H. National klinisk retningslinje for forebyggelse og behandling af organisk delirium. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen, 2016.
4. Svenningsen H, Tonnesen E. [Incidence of intensive care unit delirium]. *Ugeskrift for læger* 2009; 171: 3600-4.
5. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1892-900.
6. 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: 1276-80.
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
8. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 1898-905.
9. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 185-6.

10. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 180: 1092-7.
11. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014; 189: 658-65.
12. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77.
13. Borthwick M, Bourne R, Craig M, Egan A, Oxley J. Detection, prevention and treatment of delirium in critically ill patients. *United Kingdom Clinical Pharmacy Association* 2006; 1: 1-33.
14. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. 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: 1370-9.
15. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama* 2001; 286: 2703-10.
16. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of critical care* 2010; 25: 144-51.
17. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Critical Care* 2009; 13: R131.
18. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM, Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 669-76.
19. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001; 49: 516-22.
20. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874-82.
21. Devlin JW, Al-Qadhee NS, Skrobik Y. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalised patients: a review of data from prospective, randomised studies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26: 289-309.
22. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38: 428-37.
23. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007: Cd005594.
24. Andersen CU, Høimark L, Dabrowski K, Hansen KB, Sædder E. Sparsom evidens for antipsykotika til behandling af organisk delirium. *Ugeskrift for læger* 2014; 176.
25. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP, Chandrasekhar R, Ely EW, Girard TD. Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20: 378.
26. Marshall J, Herzig SJ, Howell MD, Le SH, Mathew C, Kats JS, Stevens JP. Antipsychotic utilization in the intensive care unit and in transitions of care. *J Crit Care* 2016; 33: 119-24.
27. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30: 444-9.
28. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 278-80.
29. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995; 36: 541-9.
30. Tesar GE, Murray GB, Cassem NH. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 344-7.
31. Tesar GE, Stern TA. Analytic Reviews: Rapid Tranquilization of the Agitated Intensive Care Unit Patient. *Journal of intensive care medicine* 1988; 3: 195-201.

Dyspnø

Definition

Dyspnø defineres som en subjektiv fornemmelse af ubehag/anstrengelse ved vejrtrækning, lufthunger eller kvælning^{1,2}. Det er et komplekst symptom, som oftest forekommer hos patienter med respiratoriske problemer, men kan også persistere, genopstå eller forværres ved mekanisk ventilation³.

Introduktion

Trods det faktum at dyspnø er et af de hyppigst forekommende og svært belastende symptomer hos kritisk syge patienter med lige så mange psykiske og kliniske konsekvenser som smerte, monitoreres forekomsten ikke regelmæssigt på intensive afdelinger^{4,5}. På den baggrund er dyspnø forekomsten på intensiv afdeling formodentlig underdiagnosticeret og dermed ofte ubehandlet⁶.

Dyspnø kan optræde trods objektivt upåfaldende respirationsmønster og er lige så hyppigt forekommende hos respiratorbehandlede som ikke respiratorbehandlede patienter⁴. Komplexiteten af symptomet kan blandt andet forklares ved, at dyspnø afledes af interaktioner mellem multiple fysiologiske, psykologiske, sociale og miljø bestemte faktorer, men dyspnø har oftest organisk oprindelse. Fornemmelsen er uafhængigt associeret med angst og den oftest følgende panik/agitation kan vanskeliggøre patientens accept af nødvendig terapi, herunder respiratorbehandling^{2,3,7,8}. Behandlingen bør rettes mod udløsende årsager, men kan ved utilstrækkelig effekt heraf nødvendiggøre sedation.

Beskrivelse

Symptomer

Identifikation må, på basis af dyspnøens subjektive karakter, primært bero på en opfordret eller spontan selvrapportering.

Kan objektivt være ledsaget af uro, takypnø, overfladisk vejrtrækning, øget svedtendens, takykardi, og/eller brug af accessoriske respirationsmuskler med udvikling af hypoksæmi og/eller hyperkapni. Dyspnø kan forekomme trods en acceptabel blodgasanalyse også hos den respiratorbehandlede patient^{2,9}.

Årsager

- *Respiratoriske*: Bronkospasme, pneumothorax, infektion, luftvejsobstruktion (ødem, sekret, aspiration, fremmedlegeme), lungeemboli og atelektase.
- *Non respiratoriske*: Akut myokardie infarkt, akut blødning/anæmi/hypovolæmi, hjertesvigt, hjertetamponade, feber/sepsis, acidose².
- *Angst og smerte* kan udløse dyspnø, men kan også være et resultat af dyspnø^{3,8}.
- *Ikke-optimal respiratorindstilling*⁹. Skal overvejes, hvis patienten angiver dyspnø også selvom patienten umiddelbart har respirationsbevægelser synkront med respiratoren og en normal syre-base status¹⁰. 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, angstfri, velinformeret og accepterer behandling).
- Rutinemæssig monitorering af patienten, inklusiv kontrol af syre-base status, således at vejrtrækningsbesvær erkendes og behandles så tidligt som muligt.
- Sufficient ilttilbud og kuldioxid udluftning herunder optimal respiratorindstilling og optimering af hæmodynamik.
- Sedation ved kritisk hypoxæmi/hyperkapni.

Udredning

Følgende undersøgelser kan anvendes til vurdering af årsagen¹:

- 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.

Behandling

Nonfarmakologisk behandling

Terapien rettes mod udløsende årsager, som søges korrigeret

- Optimering af respiratorindstillinger. En undersøgelse har vist, at 35% af patienter med dyspnø re-sponderede på ændrede respiratorindstillinger og den intervention, som hyppigst littede patientens dyspnø var øgning i inspiratorisk flow³.
- Hos tracheotomerede patienter som habituel er mundrespirerende, kan dyspnø eventuelt afhjælpes ved 1-3 liters ilttilskud per os.
- Evt. lejringsændring¹¹.

Farmakologisk behandling

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

Såfremt disse tiltag ikke bedrer tilstanden, kan 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 objektivt ukompliceret vejtrækning og normal blod-gasanalyse. Dyspnø er stærkt associeret med angst og smerter og bør monitoreres samtidigt. Kan udløse symptomer som agitation, panik, takypnø, brug af accessoriske respirationsmuskler, takykardi, hypotension og arytmier. Hos den respiratorbehandlede patient kan ukoordinerede thorax- og abdominal bevægelser ses i forbindelse med dyspnø.

Forebygges ved information af patienten, analgesi, tryghedsskabende foranstaltninger samt observation og monitorering af såvel respiration, cirkulation som respiratorindstilling. Behandlingen rettes om muligt mod den udløsende årsag.

Referencer

1. Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation. Challenges ahead. *Critical care clinics* 1994; 10: 659-71.
2. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 159: 321-40.
3. Schmidt M, Demoule A, Polito A, Porchet R, Aboab J, Siami S, Morelot-Panzini C, Similowski T, Sharshar T. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39: 2059-65.
4. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med* 2010; 38: 2155-60.
5. Haugdahl HS, Storli SL, Meland B, Dybwik K, Romild U, Klepstad P. Underestimation of Patient Breathlessness by Nurses and Physicians during a Spontaneous Breathing Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 192: 1440-8.
6. Gentzler ER, Derry H, Ouyang DJ, Lief L, Berlin DA, Xu CJ, Maciejewski PK, Prigerson HG. Underdetection and Undertreatment of Dyspnea in Critically Ill Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019; 199: 1377-84.
7. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE, American Thoracic Society Committee on D. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 185: 435-52.
8. Schmidt M, Banzett RB, Raux M, Morelot-Panzini C, Dangers L, Similowski T, Demoule A. Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1-10.
9. Keith RL, Pierson DJ. Complications of mechanical ventilation. A bedside approach. *Clinics in chest medicine* 1996; 17: 439-51.

10. Tobin MJ. What should a clinician do when a patient "fights the ventilator"? *Respir Care* 1991; 36: 395-406.
11. Puntillo K, Nelson JE, Weissman D, Curtis R, Weiss S, Frontera J, Gabriel M, Hays R, Lustbader D, Mosenthal A, Mulkerin C, Ray D, Bassett R, Boss R, Brasel K, Campbell M. Palliative care in the ICU: relief of pain, dyspnea, and thirst--a report from the IPAL-ICU Advisory Board. *Intensive Care Med* 2014; 40: 235-48.

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 til dels af det anvendte stof, men er som hovedregel relativt ukarakteristiske. Efter indgift/anvendelse af stoffer med kort halveringstid (alkohol og visse opioider) ses abstinenssymptomerne 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 abstinenssymptomer kan ses ved påvirket nyre- og leverfunktion.

Oplysninger om afhængighedsskabende forbrug/misbrug bør om muligt søges tilvejebragt ved indlæggelse på intensiv afdeling. Patienter med risiko for udvikling af abstinenser skal observeres 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

Definition

Alkoholabstinensstilstand er et symptomkompleks, der opstår hos alkoholafhængige individer efter nedgang i eller ophør af et forudgående stort forbrug af alkohol. Den udløses i forbindelse med et fald i koncentrationen af alkohol i CNS og kan derfor ses, selvom patienten stadig har alkohol i kroppen, f.eks. visende sig ved høj alkoholpromille målt ved alkoholmeter test ¹.

Symptomer

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 alkoholabstinensstilstand 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%².

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. Ved mindste mistanke bør der foretages CT af cerebrum².

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 bevidsthedspåvirkning ofte i form af desorientering.

Behandling

- Barbiturater og benzodiazepiner har formentlig en ligeværdig effekt i relation til behandling af abstinenssymptomer, men effekten af benzodiazepiner er betydeligt bedre undersøgt end virkningen af barbiturater. Benzodiazepiner har flere fordele, især i form af færre bivirkninger og risici, ligesom der findes en specifik antidot i tilfælde af forgiftning.
- Benzodiazepiner er derfor førstevalgspræparat, idet de både forebygger/behandler abstinenssymptomer og abstinens-relaterede kramper.
- Det er hensigtsmæssigt at vælge et benzodiazepin med så lille misbrugspotentiale som muligt og en lang halveringstid, som f. eks chlordiazepoxid³.
- Varigheden af indlæggelse på intensiv afdeling, behandlingsvarighed og benzodiazepin dosis kan reduceres ved implementering af symptom styret behandling sammenlignet med fast dosering af benzodiazepin^{4,5}.
- Anvendelse af standardiserede behandlingsprotokoller er vist at reducere benzodiazepin behovet og aggressiv titrering af benzodiazepin og barbiturat kan reducere behovet for mekanisk ventilation hos patienter indlagt på intensiv afdeling alene på baggrund af alkoholabstinenser⁶⁻⁸.
- Barbiturater (Phenobarbital) kan anvendes til patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af benzodiazepin behandling eventuelt som supplement, da det har en synergistisk additiv effekt³.
- Clonidin og dexmedetomidin kan anvendes som supplement til benzodiazepin, men der er ikke dokumentation for en forebyggende effekt på hverken delirium eller abstinens-relaterede kramper^{2,9}.
- Propofol som kontinuerlig infusion kan anvendes til mekanisk ventilerede patienter, men effekten er mindre veldokumenteret.

Anvendte medikamenter og behandlingsstrategi

Peroral behandling

- Tabl. Chlordiazepoxid (Klopoxid[®], Risolid[®]) eller
- Tabl. Phenobarbital (Fenemal[®]).

Intravenøs behandling

- Inj. Diazepam eller
- Inj. Phenobarbital (Fenemal[®]) eller
- Inf. Propofol som kontinuerlig infusion (kræver ofte intubation)

Abstinensscore

- 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).
- Ved en abstinensscore på 2 eller derover påbegyndes behandling.
- Patienten scores som udgangspunkt 1 gang i timen. Ved score 6 eller derover scores hver ½ time.

Behandlingsstrategi

- Startdosis ved score 2 eller derover
 - Tabl. chlordiazepoxid (Klopoxid[®], Risolid[®]) 50 – 100 mg per os per dosering.
 - Hvis patienten har svære abstinenssymptomer begyndes med 200 mg per os, eller
 - Phenobarbital (Fenemal[®]) 100 – 200 mg per os per dosering.
- Vedligeholdelsesbehandling
 - Ved score 2-6 gives Tabl. Chlordiazepoxid 100 mg hver 2. time.
 - Ved score > 6 gives tabl. chlordiazepoxid 100 mg hver time
- Svære abstinensstilstande/delirium tremens
 - Inj Diazepam iv i refrakte doser 5-10 mg hver 10. – 15. minut. Gentages til søvn opnås. Patienten skal sove dybt og ikke vågne ved lette stimuli.
 - Ved indgift > 1000 mg diazepam uden søvn opnås, skal overvejes præparatskift.
- Alkoholabstinenskrampe
 - Behandles som udgangspunkt med benzodiazepin.
 - Kan ved manglende effekt suppleres med carbamazepin 200 – (400) mg x 3 dagligt.

Chlordiazepoxid og diazepam metaboliseres i leveren til aktive metabolitter, hvorfor dosering bør justeres, når terapeutisk effekt er opnået hos patienter med betydende nyre- og leverpåvirkning¹¹.

Patienten bør skærmes mod uvedkommende sanseindtryk.

Abstinensbehandling kan forventes afsluttet i løbet af 3-4 døgn.

Adjuverende behandling

B-vitamin behandling

Grad 1 (Simpel abstinensstilstand).

Alle påbegynder behandling med

- Inj. B-combin Forte 2 ml iv og
- Inj. Thiamin 400 mg iv.

Når der er sikker absorption fra mave-tarm-kanalen, kan der skiftes til peroral behandling i form af

- Tabl. Thiamin 300 mg x 1 daglig i 14 dage og
- Tabl. B-combin Forte 1 tabl. x 3 daglig i 14 dage.

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

- Inj. Thiamin 400 mg x 3 iv dagligt i 5 dage og
- B-combin Forte 2 ml iv i 5 dage.

Herefter peroral behandling som ovenfor nævnt.

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. Førstevalgs behandling er benzodiazepin, men barbiturat eller propofol kan anvendes. 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 benzodiazepin-abstinenser.

Patienter behandlet med højdosis opioid gennem længere tid kan udvikle fysisk afhængighed og dermed abstinenssymptomer ved brat seponering¹². Forekomsten af iatrogen induceret opioidafhængighed og efterfølgende abstinenser ved seponering hos intensivpatienter er meget dårligt belyst i litteraturen. Risiko for abstinensudvikling er associeret med dosis og varighed af behandling. Størst risiko for udvikling af abstinenser ses efter kontinuerlig indgift af opioid i mere end 7 dage eller ved døgn dosis fentanyl > 5 mg/dag¹³.

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 ekvivalenteriske 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 anbefales aftrapning med max. 10 % per dag.

Alternativt kan det være hensigtsmæssigt at skifte til peroral behandling med opioid 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 metadonbehandling (inspireret af Tobias, Critical Care Medicine, 2010¹⁴).

- Beregn seneste døgn dosis fentanyl
- Såfremt der ikke er sikker GI-funktion, kan det være en fordel at give metadon iv, indtil der er sikker absorption fra GI kanal.
- Startdosis peroral metadon svarer til døgn dosis fentanyl x 5-10 fordelt på 2-3 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
- Opioidabstinenssymptomer 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 abstinenssymptomer de næste 72 timer gives morfin i ovennævnte dosering, men metadon dosis ændres ikke indenfor denne periode.
- Hvis patienten bliver for sederet, holdes en 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

Clonidin kan nedsætte de metaboliske, respiratoriske og hæmodynamiske påvirkninger, der kan ses i forbindelse med abstinenser og med fordel anvendes som supplement til opioidbehandling¹⁵.

- 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 aftrappingsplan 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 intensivpatienter behandlet med benzodiazepin som sedativum^{12,16}. Risikoen for abstinensudvikling ved ophør af indgift er størst efter længerevarende indgift (> 7 dage) af højdosis benzodiazepin¹³.

Symptomer

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

Behandlingsstrategi

Patienter i langtidsbehandling med benzodiazepin

Aftrapning efter længerevarende benzodiazepin forbrug/-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 ækvivalente 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[®]) foretrækkes for diazepam, idet sidstnævnte har aktive metabolitter med variabel halveringstid og virkningsvarighed.

Forslag til omstilling fra intravenøs midazolam til oral lorazepam (inspireret af Tobias, Critical Care Medicine, 2010¹⁴):

- Beregn seneste døgn dosis midazolam
- Såfremt der ikke er sikker GI-funktion, kan det være en fordel at give lorazepam iv, indtil der er sikker absorption fra GI kanal.
- Ækvivalent lorazepam dosis er døgn dosis 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.
- Benzodiazepinabstinenser 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 benzodiazepin forbrug/-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

Nikotin abstinenser er beskrevet i The International Classification of Diseases (WHO), 11th revision (ICD-11)¹⁷. I følge beskrivelsen er nikotinabstinenser "a clinically significant cluster of symptoms, behaviours and/or physiological features, varying in degree of severity and duration, that occurs upon cessation or reduction of use of nicotine (typically used as a constituent of tobacco) in individuals who have developed Nicotine dependence or have used nicotine for a prolonged period or in large amounts". På trods af at antallet af aktive rygere også er højt blandt kritisk syge patienter, er litteraturen vedrørende tegn på nikotin-abstinenser samt forebyggelse og behandlingsmuligheder kun sparsom for denne patient population.

Symptomer

Symptomerne på nikotinabstinenser er generelt ufarlige og omfatter irritabilitet, frustration, vrede, angst, sænket stemningsleje, rastløshed, koncentrationsbesvær, søvnløshed og nedsat hjertefrekvens. Symptomerne starter typisk 1-2 dage efter ophør, vil være mest udtalte indenfor den første uge og i de fleste tilfælde forsvinde i løbet 2-4 uger¹¹.

En egentlig symptombeskrivelse blandt intensivpatienter findes ikke, men aktiv rygning er vist at være en uafhængig risikofaktor for agitation og delirium^{18,19}.

Nikotinsubstitutionsbehandling

I et systematisk review fra 2014 gennemgås 7 studier, der omhandler resultaterne af nikotin substitutionsbehandling i intensive populationer med det formål at evaluere evidensen for anvendelse af denne behandling. Studierne er vanskeligt sammenlignelige, da de adskiller sig mht. design og patientpopulation. Ingen af undersøgelseerne er randomiserede kontrollerede forsøg, 2 er case reports, 4 er retrospektive opgørelser og 1 er en prospektiv kohorteundersøgelse. I alle undersøgelser indgår mortalitet som mål for outcome²⁰. De konkluderer på baggrund af analysen, at substitutionsbehandling ikke bør anvendes rutinemæssigt, men begrænses til patienter, hvor gevinsten ved behandling vejer tungere end risikoen, da evidens for effektivitet er usikker og der er en tendens til øget toxicitet blandt behandlede patienter²⁰.

I et nyere systematisk review fra 2016 gennemgås 6 studier med det formål at vurdere om behandling med nikotinsubstitution reducerer forekomsten af agitation og delirium blandt kritisk syge patienter. De inkluderede studier er af varierende kvalitet med kun et enkelt randomiseret interventionsstudie og vanskelige at sammenligne pga forskelle i design, vurdering af agitation, diagnosticering af delirium samt indikation/ordination af nikotinsubstitution. Forfatterne konkluderer, at der er utilstrækkelig evidens for at anvende profylaktisk nikotin substitution til behandling af agitation og delirium hos rygere indlagt på intensiv afdeling²¹.

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 nikotinforgbrug udvikler svær agitation, der ikke kan forklares ud fra andre udløsende årsager, kan nikotinsubstitution overvejes.

Referencer

1. Formandskabet for SFR for Psykiatri, Anæstesi, Gastroenterologi samt klinisk farmakologisk afdeling. *Alkoholabstinensbehandling – monitorering og scoring*. vip.regionh.dk
2. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 854-62.
3. Nielsen AS, Becker U, Højgaard B, Lassen AB, Willemann M, Søgaard J, Grønbæk M. *Alkoholbehandling: en medicinsk teknologivurdering: Sundhedsstyrelsen, Center for medicinsk teknologivurdering København, 2006.*
4. Hoey LL, Nahum A, Vance-Bryan K. A prospective evaluation of benzodiazepine guidelines in the management of patients hospitalized for alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 579-85.
5. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, Yersin B. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1117-21.
6. DeCarolus DD, Rice KL, Ho L, Willenbring ML, Cassaro S. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 510-8.
7. Gold JA, Rimal B, Nolan A, Nelson LS. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007; 35: 724-30.
8. Heavner JJ, Akgun KM, Heavner MS, Eng CC, Drew M, Jackson P, Pritchard DI, Honiden S. *Implementation of an ICU-Specific Alcohol Withdrawal Syndrome Management Protocol Reduces the Need for Mechanical Ventilation. Pharmacotherapy* 2018.
9. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 389-401.
10. Ulrichsen J. [Treatment of alcohol withdrawal symptoms with benzodiazepines]. *Ugeskrift for læger* 2006; 168: 2896-9.
11. Awissi DK, Lebrun G, Fagnan M, Skrobik Y, Regroupement de Soins Critiques RdSRQ. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41: S57-68.
12. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R, American College of Critical Care M. *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
13. 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: 676-84.
14. 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: 2122-32.
15. Liatsi D, Tsapas B, Pampori S, Tsagourias M, Pneumatikos I, Matamis D. Respiratory, metabolic and hemodynamic effects of clonidine in ventilated patients presenting with withdrawal syndrome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 275-81.
16. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA, Jr., Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD. *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
17. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992.*
18. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, Ramakers M, Terzi N, Beck P, Charbonneau P, du Cheyron D. Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R58.
19. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
20. Wilby KJ, Harder CK. Nicotine replacement therapy in the intensive care unit: a systematic review. *Journal of intensive care medicine* 2014; 29: 22-30.
21. Kowalski M, Udy AA, McRobbie HJ, Dooley MJ. Nicotine replacement therapy for agitation and delirium management in the intensive care unit: a systematic review of the literature. *J Intensive Care* 2016; 4: 69.

Søvn

Definition

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

Introduktion

Der er i de senere år kommet øget fokus på døgnrytmeforstyrrelser herunder søvn/vågen rytme som følge af kritisk sygdom og betydningen heraf for sygdomsforløbet¹. 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 personer²⁻⁴. Der findes ikke megen viden om, hvilken betydning døgnrytme forstyrrelse har for intensivpatienter, men mangel på søvn har hos raske forsøgspersoner en lang række negative konsekvenser bl.a. negativ nitrogenbalance, nedsat immunforsvar, nedsat hukommelse og kognition, øget iltforbrug og CO₂-produktion og nedsat udholdenhed af respirationsmusklerne⁵. Der synes at være en sammenhæng mellem forstyrrelse i kroppens biologiske rytmer, søvn forstyrrelser og delirium, hvor delirium ses som det synlige symptom^{1,6}.

Beskrivelse

Søvn reguleres af to processer: en søvn/vågen proces og en døgnrytmeregulerende (cirkadian) proces. Den cirkadiane proces forløber over ca 24 t og omfatter kroppens biologiske rytmer bl.a. kortisol- og melatoninudskillelse. Cirkadian rytmicitet er vist ved fysiologiske variable og cellulære processer¹. Den styres af kroppens "indre ur" lokaliseret i nucleus suprachiasmaticus (NS) i hypothalamus. NS kontrollerer sekretionen af melatonin som regulerer søvn/vågen cyklus gennem receptorer i CNS¹. Forstyrrelser i døgnrytmen skyldes både miljømæssige og interne forstyrrelser f.eks. tab af distinktion mellem dag og nat, måltider ændret til kontinuerlig ernæring og systemisk inflammation¹. Søvn/vågen processen repræsenterer søvngæld som falder under søvn og stiger i vågen tilstand. Processen har en øvre grænseværdi hvor der udløses søvn og en nedre grænseværdi hvor der udløses opvågning. Når de to processer er koordinerede opnås den bedste søvnkvalitet⁷. Søvn/vågenreguleringen kan skifte inden for kort tid. Reguleringen sker gennem et samspil mellem flere områder i hjernen. Søvn opdeles i REM (rapid-eye-movement) og non-REM søvn. Non-REM søvn har tre stadier N1 – N3. N3 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. Ingen af de etablerede metoder er ideelle til monitorering af søvn i intensivt regi²⁻⁴.

Der er som nævnt flere miljømæssige og fysiologiske faktorer som mulig forklaring på forstyrrelse af døgnrytme og søvnregulering hos intensivpatienter. Kritisk sygdom, komorbiditet, uro, støj og lysforhold (svagt lys om dagen, stærkt lys om natten), nødvendige plejetiltag og ubehag ved respiratorbehandling er en del af, men ikke hele forklaringen³.

Flere medikamenter, benzodiazepiner, opioider, noradrenalin, adrenalin og dopamin, corticosteroider, cordarone og antibiotika (quinoloner) samt beta-blokkere og clonidin, kan være medvirkende til søvn forstyrrelser hos intensivpatienter^{3,5}. Hyppigst ses reduktion i søvnfaserne REM og Slow Wave⁵.

Strategi

Farmakologisk behandling

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 anvendte stoffer er melatonin, clonidin, dexmedetomidin, haloperidol og olanzapin. Psykofarmaka bør reserveres til patienter med delirium. Melatonin er i enkelte studier vist at have en gunstig effekt på søvn hos intensivpatienter. Dexmedetomidin kan inducere søvn og medvirke til genetablering af patientens dag/nat opfattelse, men fremmer ikke de restorative søvn stadier (N3, REM og Slow Wave)⁸.

Non-farmakologisk 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. WHO anbefaler, at støj reduceres til max 35 dB om natten. Ørepropper kan overvejes. Nærvær og beroligelse.

Man bør være opmærksom på patientens vanlige søvnmønster. F.eks. patienter, der normalt kun sover få timer hver nat, kan ikke forventes at sove gennem en hel nat under en indlæggelse.

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 non-REM faser (N1 og N2) og en mindre del i N3 og REM fasen. 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, men kritisk syge patienter er vist at have forstyrrelser i søvn og døgnrytme.

Hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet vides ikke. De benzodiazepin lignende stoffer zopiclon og zolpidem afkorter hos raske forsøgspersoner indsovningstiden, øger den samlede søvntid og synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde. Disse stoffer kan forsøges, om end det ikke er vist, at de også har en effekt på intensivpatienter. Andre muligheder er melatonin, clonidin, dexmedetomidin. Haloperidol, olanzapin eller quetiapin kan overvejes hvis patienten viser tegn på delirium.

Referencer

1. McKenna HT, Reiss IK, Martin DS. The significance of circadian rhythms and dysrhythmias in critical illness. *J Intensive Care Soc* 2017; 18: 121-29.
2. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809-18.
3. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 191: 731-8.
4. 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: 1210-4.
5. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004; 59: 374-84.
6. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P, Ely EW. Bench-to bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009; 13: 234.
7. Pickering L, Torstensen EW, Riedel C, Jennum PJ. Søvn og døgnrytmer. *Ugeskrift for læger* 2018; 180: V05180319.
8. Oto J, Yamamoto K, Koike S, Onodera M, Imanaka H, Nishimura M. Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1982-9.

Sedation til kritisk syge patienter

Definition

Sedation bør ses som et element til at sikre komfort hos kritisk syge patienter. Amerikanske guidelines fokuserer mindre på sedation, men mere på årsager til manglende komfort hos kritisk syge patienter: Pain, Agitation/sedation, Delirium, Immobility and Sleep (disruption) (rehabilitation/mobilisation) (forkortet PADIS)¹.

Dette sker i tråd med at evidensen peger i retning af, at sedation er en sidste udvej og brugen bør begrænses mest muligt.

Introduktion

I international sammenhæng er Danmark et unikt land hvad angår sedationspraksis for kritisk syge patienter. Med publikationen af den første danske nationale retningslinje for sedation var Danmark det første land som anbefalede ingen eller minimal sedation til kritisk syge patienter². Ser man på udlandet og de seneste internationale publikationer er sedation stadig daglig praksis^{3,4}.

Beskrivelse

Evidensen fra klinisk randomiserede undersøgelser gennem de sidste 20 år 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 rapporterede i 1999, at tiden i respirator, tiden på intensiv afdelingen samt den samlede hospitalsindlæggelse kunne reduceres såfremt sedationsniveauet løbende justeres ud fra en sygeplejestyret algoritme⁵. Den vigtigste lære af dette studie var at løbende justering af sedationsniveauet afhængigt af patientens behov havde en gavnlig effekt.

Et af de mest citerede studier omkring sedation blev publiceret i NEJM i 2000. Kress og kolleger rapporterede, at daglig sedationspause kunne reducere tiden i respirator og tiden på intensiv afdeling⁶. Begge randomiserede grupper af patienter blev sederet, men interventionsgruppen blev kun sederet til RAMSAY 3-4 foruden den daglige sedationspause. Forfatterne har efterfølgende rapporteret en gavnlig effekt på forekomsten af komplikationer og måske også en psykologisk gevinst ved en daglig sedationspause^{7,8}.

Studiet fra 2000 med daglig vækning blev siden efterprøvet i et multicenter studie, hvor man randomiserede mere end 300 patienter⁹. Studiet udgik fra Vanderbilt i USA, hvor også CAM ICU er udviklet. Ved at have så mange patienter kunne man ud over en reduktion i tiden i respirator og reduktion i indlæggelsestiden på intensiv afdeling også vise en reduktion i den samlede hospitalsindlæggelsestid. Mest interessant er, at forfatterne rapporterede en reduktion i 1 års mortaliteten ved brug af daglig vækning sammenlignet med kontinuerlig sedation.

Strategien med daglig vækning er fornylig blevet udfordret af et Canadisk multicenterstudie¹⁰. 500 patienter blev randomiseret til enten let sedation med daglig vækning eller kontinuerlig let sedation. Forfatterne rapporterer ingen forskel på tiden i respirator eller lignende parametre. Sygeplejerskerne fandt daglig vækning mere besværligt at udføre og interventionsgruppen med daglig vækning modtog en større mængde sedativa. Det kontroversielle spørgsmål er naturligt, om man så helt kan undlade daglig vækning? Dette studie med 500 patienter er langt større end de tidligere publicerede studier om daglig vækning. Man er nødt til at se på hvilken kontekst studiet er lavet. Mange afdelinger havde 1:1 normering hvilket formentlig har tilladt den lettere sedation sammenlignet med de tidligere studier¹¹. Den meget lille forskel i behandlingen af de 2 grupper er formentlig forklaringen på, at forfatterne ikke kunne vise nogen effekt af interventionen daglig vækning.

Et dansk studie har 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 hospitalsindlæggelse¹². Disse data har ikke kunnet genfindes i et stort Skandinavisk multicenterstudie. Dog fandtes ved ingen sedation flere dage uden coma og delirium¹³.

Strategi

Der er som nævnt 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 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 til, hvilket lægemiddel, der skal anvendes og om det skal gives i refrakte doser eller som kontinuerlig infusion. Bolus doseringer kan forsøges før infusion¹⁴. 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 muligt⁶.

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, opioid baseret analgosedation samt dexmedetomidin.

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, hvis patienten har smerter.
- Hurtigt indsættende virkning og kort virkningsvarighed ved anvendelse af enkeltdoser, derimod risiko for akkumulation ved kontinuerlig infusion.
- Risiko for akkumulation ses i særlig grad 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 administration og daglig sedationspause^{5,6}.

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 bør kombineres med analgetikum, hvis patienten har smerter.
- 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. 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

maximalt at infundere propofol med en hastighed på 5 mg/kg/time ^{15,16}. Hvis behovet for sedation overstiger dette, bør man supplere med et andet lægemiddel.

- Husk at medregne Propofol i kalorieregnskabet (indeholder 1 kcal/ml eller 0,1 g fedt/ml).
- Bør undgås ved hypertriglyceridæmi.

Dexmedetomidin

En selektiv alfa-2 receptor agonist, i familie med clonidin (catapressan). Det har været benyttet i USA siden 1999, men er først godkendt i Europa i 2011. Modsat benzodiazepin og propofol påvirker dexmedetomidin ikke GABA receptorer men i stedet receptorer i blandt andet locus coeruleus. Man kan ikke opnå samme dybde for sedationen som ved GABA receptor lægemidlerne, hvilket bør erindres hvis dyb sedation er målet med behandlingen.

Dexmedetomidin er ikke så udtalt respiratorisk deprimerende som propofol og midazolam. Det kan derfor anvendes også til ikke intuberede patienter ¹⁷. De hyppigste bivirkninger er hypotension og bradycardi som kan nødvendiggøre skift til andet præparat.

Generelt må man sige at de fleste studier med dexmedetomidin er lavet med benzodiazepin som kontrol ¹⁸⁻²⁰. Derfor skal resultaterne tolkes som en sammenligning med benzodiazepin sederede patienter både i forhold til forekomsten af delirium og varighed af respirator behandling. Nyerere studier er ligeledes problematiske da dexmedetomidin oftest kombineres med andre sedativa for at opnå et ønsket sedationsniveau ^{3,4}. Dog tyder noget på at bedre og naturlig søvn ved brug af dexmedetomidin måske kan medvirke til reduktion i delirium¹⁷.

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 intensivafdelingen. 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 ⁶. Såfremt der ikke er kontraindikationer bør man til kortere kontinuerlig sedation rationelt vælge lægemidler med kort halveringstid (propofol eller dexmedetomidin) fremfor lægemidler med lang halveringstid (midazolam) ¹.

Sedations score systemer

Der er udviklet forskellige metoder til at give et objektive 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 ²¹ (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 ²², 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 objektive mål for graden af sedation, et mål som dokumenteres i journalen og føres på observationskema 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 ⁶.

Inden patienten vækkes, vurderer lægen om et vækningsforsøg er hensigtsmæssigt. Eksempelvis ved marginal oxygeneringsevne med behov for ekstreme respirator indstillinger eller ved forhøjet ICP.

Selve testen er ganske simpel. Sedativa (og evt 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 ⁶.
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.

Referencer

1. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med 2018;46:e825-e73.
2. <http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2015/09/Sedationsstrategi-sept15.pdf>. 2015.
3. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. Jama 2016;315:1460-8.
4. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. The New England journal of medicine 2019;380:2506-17.
5. 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;27:2609-15.
6. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. NEnglJMed 2000;342:1471-7.
7. 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;32:1272-6.
8. 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. AmJRespirCrit Care Med 2003;168:1457-61.
9. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:126-34.

10. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1985-92.
11. ESICM. Sangeeta Mehta, Toronto, Canada. Hot Topics Session. ESICM 2012 Lissabon. <http://www.esicm.org/news-article/lives-2012-hot-topics-session>. 2012.
12. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
13. Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T, et al. Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *The New England journal of medicine* 2020.
14. 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;114:541-8.
15. 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;29:1417-25.
16. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
17. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2018;197:1147-56.
18. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2007;298:2644-53.
19. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2009;301:489-99.
20. Jakob Sm REGR, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
21. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BrMedJ* 1974;2:656-9.
22. 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;289:2983-91.