

Herziene richtlijn analgesie en sedatie voor volwassen patiënten op de intensive care

JJ Spijkstra, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam

J Horn, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

SEMJ Gielen-Wijffels, Ziekenhuis Bernhoven, Veghel

D Burger, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

B van den Berg, Erasmus medisch centrum, Rotterdam

FTF Snellen, Isala klinieken, Zwolle

Mede namens de commissie richtlijnontwikkeling van de NVIC

Belangen conflict : geen

Financiële ondersteuning : geen

Inleiding

Ernstig zieke patiënten die op de intensive care (IC) worden beademd, worden doorgaans behandeld met sedativa en analgetica. Deze middelen worden gegeven om patiënten te beschermen tegen de talloze stress factoren en schadelijke stimuli op de IC, zoals bv het ondergaan van noodzakelijke verpleegkundige handelingen en medische procedures. Deze stressfactoren kunnen onbehandeld leiden tot pijn, agitatie en motorische onrust, hetgeen voor de patiënt zeer nadelig kan zijn: Stress leidt tot een verhoogde tonus van het sympathisch systeem en een toegenomen zuurstofverbruik en bij patiënten met onvoldoende reserves kan dit leiden tot levensbedreigende situaties. Daarnaast lijken agitatie en onrust bij te dragen aan de ontwikkeling van een delier, wat het ziektebeloop eveneens nadelig kan beïnvloeden. Sedativa worden gegeven als anxiolytica, om slaap en eventueel amnesie te induceren en om agitatie en onrust te voorkomen en te behandelen. Het geven van sedativa en analgetica is niet zonder gevaar en vergt van de behandelende artsen en verpleegkundigen intensieve monitoring. Immers te weinig sedatie en analgesie geeft kans op de bovenstaande problemen met agitatie, het verwijderen van tubes, lijnen etc., en mogelijk ook verhoogde kans op post-traumatische stress stoornissen. Aan de andere kant kan te veel sedatie en analgesie leiden tot een langere duur tot het ontwaken, een langere beademingsduur met kans op een verhoogde morbiditeit en mortaliteit en hogere kosten. In het licht hiervan is het begrijpelijk dat er initiatieven zijn ontwikkeld om sedatiediepte te monitoren en sedatie en analgesie aan de hand van protocollen toe te dienen.

In 2002 verscheen de richtlijn van de Amerikaanse Society of Critical Care Medicine (SCCM) voor het gebruik van analgetica en sedativa op de IC. Hierin werd de belangrijkste literatuur over dit onderwerp tot dan toe samengevat en werden belangrijke aanbevelingen gedaan. De Amerikaanse richtlijn is als basis genomen voor de beantwoording van de uitgangsvragen die over dit onderwerp voor de richtlijn zijn geformuleerd (1). De literatuur die is gepubliceerd na het verschijnen van de Amerikaanse richtlijn is bestudeerd en indien van toegevoegde waarde, verwerkt in deze revisie van de Nederlandse richtlijn. In deze richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- 1) Leiden protocollen op het gebied van sedatie en analgesie op een IC tot betere zorg ?
- 2) Met welke methoden kunnen sedatie en pijn gemeten worden bij IC patiënten?
 - a. Welke schalen kunnen worden gebruikt?
 - b. Welke technische methoden kunnen worden gebruikt?
- 3) Welke middelen kunnen worden toegepast voor sedatie?
- 4) Welke middelen kunnen worden toegepast voor analgesie?
 - a. Intraveneuze en orale medicatie?
 - b. Locoregionale pijnbestrijding?
 - c. Inhalatie anesthetica?

Literatuur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30(1): 119-41.

1. Sedatie protocol

Vraag 1. Leidt het gebruik van sedatieprotocollen tot betere kwaliteit van zorg op de IC?

1.1. Samenvatting van de literatuur

De meeste patiënten op de IC hebben sedatie en analgesie nodig. De uitdaging voor het behandelend team ligt daar in dat te weinige sedatie en analgesie nadelig voor de patiënt kunnen zijn, maar evenzeer geldt dit voor te veel aan (vooral) sedatie en analgesie. Te diepe sedatie kan leiden tot een langere duur tot het ontwaken van de patiënten na het staken van de sedatie met als gevolg een langere beademingsduur, hogere morbiditeit, hogere mortaliteit en een toename van de kosten. Om zowel onder als over sedatie zo veel mogelijk te voorkomen heeft men protocollen ontwikkeld om de sedatie en analgesie op de IC zo gecontroleerd mogelijk toe te dienen. Zo bleek in een prospectieve gerandomiseerde studie het dagelijkse stoppen van de sedatie en het pas weer hervatten bij tekenen van onrust, zo mogelijk in een lagere dosering, te leiden tot een kortere beademingsduur en een korter verblijf op de ICU, waarbij minder sedativa werden gebruikt. Ook implementatie van sedatierichtlijnen, waarin dagelijks multidisciplinair (medisch en verpleegkundig) de sedatie toestand van de patiënt werd geëvalueerd toonde aan dat de directe kosten van medicatie gereduceerd konden worden, evenals de beademingsduur en de ligduur op de IC, zonder dat er veranderingen werden gezien in de mortaliteit. Dezelfde resultaten werden bewerkstelligd met een verpleegkundig sedatieprotocol (1). De SCCM richtlijnen over sedatie en analgesie adviseerden dan ook op de IC dagelijks de sedatie toestand bij patiënten te evalueren, te sederen volgens dagelijks vast te stellen einddoelen en daarbij gebruik te maken van gevalideerde sedatiescores (1).

Sinds het verschijnen van de SCCM richtlijnen verschenen er nog drie prospectieve studies met historische controles, waarvan er 2 tot resultaten leidden die de aanbevelingen ondersteunen en 1 geen effect liet zien (tabel 1.1) (2-4). Het betreft hier in alle gevallen prospectieve cohort studies in twee gevallen voor en na introductie van een sedatierichtlijn en in één geval (2) met een historische controle. De eerste twee studies laten een vermindering van de beademingsduur en IC ligduur zien. In de eerste studie van Brattebø et al. (2) worden geen gegevens verstrekt over de hoeveelheden gegeven sedativa, de tweede studie van de Jonghe is relatief klein en laat een geweldige reductie in beademingsduur zien van 57 % (3). Behoudens verminderde beademingsduur en ligduur wordt er ook een vermindering van complicaties (decubitus, ventilatie gerelateerde pneumonieën) gevonden. De laatste studie van Adam (4) resulteert niet in een vermindering van lig en beademingsduur, maar wel van het gebruik van sedativa. Deze studie liep over 24 maanden. Er wordt niet vermeld van wanneer de controle groep was.

Conclusies

Niveau 3	<p>Titratie van sedativa tot een van te voren bepaald einddoel is bereikt, met systematisch uitsluipen van de dosering of dagelijkse onderbreking van de sedatie en, indien nodig, hervatten in zo laag mogelijke dosering, vermindert de beademings- en ligduur van IC patiënten.</p> <p><i>B: Jacobi, 2002</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	Het gebruik van sedatierichtlijnen en/of -protocollen op een IC leidt tot vermindering van de beademings- en ligduur van de IC patiënten <i>B: Jacobi, 2002; Brattebø, 2002; De Jonghe, 2005</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Geen

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om een sedatierichtlijn en/of -protocol te gebruiken bij behandeling van IC patiënten.

Literatuur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
2. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten et al. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 321: 1386-9.
3. Jonghe B de, Bastuji-Garin S, Fangio P et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 120-7.
4. Adam C, Rosser D, Manji M. Impact of introducing a sedation management guideline in intensive care. *Anaesthesia* 2006; 61: 260-3.

2. Pijnscore

Vraag 2. Wat is de waarde van scoren van pijn op de IC en hoe kan dit gescoord worden?

2.1. Samenvatting van de literatuur

Het niet adequaat behandelen van pijn bij patiënten op de IC kan grote consequenties hebben voor de conditie van de patiënt en de morbiditeit en mortaliteit ongunstig beïnvloeden (1). Het ligt derhalve voor de hand dat het regelmatig evalueren van de mate van pijn die een patiënt ervaart en het waarnodig aanpassen van de pijnmedicatie het verloop van de behandeling gunstig kan beïnvloeden. Een literatuur search leverde geen resultaat op van onderzoek met betrekking tot het effect van pijnmonitoring op de verblijfsduur op de IC of de mortaliteit, noch op andere parameters als de patiënttevredenheid, of de gebruikte doseringen analgetica. Het is derhalve nog nooit objectief vastgesteld dat het scoren van de intensiteit van pijn en het daarop titreren van de medicatie invloed heeft op algemeen erkende uitkomst maten als mortaliteit, opname duur op de IC en in het ziekenhuis.

Onderzoek welke schaal het best gebruikt kan worden voor het scoren van pijn bij de wakkere IC patiënt is nooit verricht, maar de uitgebreid geëvalueerde schalen zoals de VAS score (2) zouden hiervoor gebruikt kunnen worden.

Bij gesedeerde IC patiënten is het moeilijk om te beoordelen in welke mate er sprake is van pijn. Dat dat wel degelijk van groot belang is blijkt uit het feit dat bijna de helft van de IC patiënten na ontslag melden dat ze meer of minder veel pijn geleden hebben tijdens hun verblijf op de IC. Tegelijkertijd zijn er studies die aangeven dat verpleegkundigen dikwijls de mate van pijn bij hun patiënten onderschatten (3). Het probleem is dat veel IC patiënten niet in staat zijn tot communicatie bv ten gevolge van een verminderd bewustzijn, sedatie, paralyse of de mechanische ventilatie. In de afgelopen jaren zijn daarom verschillende schalen ontwikkeld waarmee pijn in deze patiënten groep gemonitord kan worden, door middel van observatie van gedrag of fysiologische parameters. De literatuursearch en het doornemen van de referentielijsten van de reeds geïdentificeerde stukken, leverde 4 artikelen op over het beoordelen van pijn bij op IC gesedeerde patiënten (tab. 2.1).

In de door Payen ontwikkelde Behavioral Pain Scale (BPS) (4), wordt gescoord op gelaatsuitdrukking (ontspannen, deels aangespannen of grimas), houding van arm (ontspannen, deels gebogen of continu aangespannen) en accepteren van beademing (beademing toelaten, hoesten of laat zich niet beademen). Deze parameters zijn volgens de beschreven onderzoeken ook bij gesedeerde IC patiënten betrouwbaar te beoordelen. Young vond overigens wel dat de interwaarnemerbetrouwbaarheid bij patiënten in rust goed was (82 – 91 %) , maar direct aansluitend aan een pijnlijke handeling matig (36 – 46 %) (5). Assioui vond bij diepe sedatie een logischerwijs lage BPS score met een goede interwaarnemerbetrouwbaarheid (ICC 0,95) (6). Gelinass ontwikkelde de “Critical-Care Pain Observation Tool “ (CCPOT) schaal. Deze schaal gaat eveneens uit van gelaatsuitdrukkingen, spierspanning en bewegingen van het lichaam. Daarnaast worden geïntubeerde patiënten gescoord op acceptatie van de beademing, terwijl niet geïntubeerde patiënten om een respons wordt gevraagd. De interwaarnemerbetrouwbaarheid van deze schaal is redelijk (K coëff. 0,52 – 0,88 (= matig – bijna perfect)) (7).

Conclusies

Niveau 4	Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van scoren van pijn bij IC patiënten op mortaliteit, opname duur op de IC of in het ziekenhuis <i>D : Mening van de werkgroep</i>
Niveau 4	Er zijn geen pijnschalen geëvalueerd voor het gebruik bij wakkere IC patiënten. <i>D : Mening van de werkgroep</i>
Niveau 3	De Behavioral Pain Scale (BPS) en Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) zijn goede instrumenten voor het bepalen van pijn bij gesedeerde IC patiënten. <i>C: Payen 2001, Young 2005, Aïssaoui 2006, Gélinaas 2006</i>

Overige overwegingen

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van het bepalen van één van bovenstaande pijnschalen op de patiënttevredenheid, gebruikte doseringen analgetica of op andere parameters zoals verblijfsduur op de IC of mortaliteit. Dergelijk onderzoek zou wenselijk zijn.

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling een pijnscore te gebruiken bij patiënten op de IC. Bij wakkere patiënten kan de VAS score gebruikt worden. Indien men het niveau van pijn bij geseedeerde patiënten wil monitoren, zijn de BPS en de CPOT geschikte instrumenten .

Literatuur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002 Jan; 30(1): 119-141.
2. Mantha S, Thisted R, Foss J, Ellis JE, Roizen MF, A proposal to use confidence intervals for visual analog scale data for pain measurement to determine clinical significance. Anesth Analg, 1993; 77(5): 1041-47.
3. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MAE. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. Critical Care 2008; 12 (Suppl 3): S2.
4. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med 2001; 29(12): 2258-63.
5. Young J, Siffleet J, Nikoletti S, Shaw T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. Intensive Crit Care Nurs 2006; 22(1): 32-9.
6. Aissaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. Anesth Analg 2005; 101(5): 1470-6.
7. Gelinas C, Fortier M, Viens C, Fillion L, Puntillo K. Pain assessment and management in critically ill intubated patients: a retrospective study. Am J Crit Care 2004; 13(2): 126-35.

3. Sedatiescore

Vraag 3. Wat is de waarde van een sedatiescore en welke score kan daarvoor het best gebruikt worden?

3.1. Samenvatting van de literatuur

Een voorwaarde voor het geven van de juiste hoeveelheid sedatie is dat men zich eerst bedenkt hoe diep de patiënt eigenlijk geseedeerd moet worden en vervolgens dat er regelmatig gecontroleerd wordt of de patiënt de juiste sedatiediepte bereikt heeft en dat de hoeveelheid toegediende sedativa zo nodig aangepast wordt. Het niveau van sedatie dat bij een patiënt wordt nagestreefd zal afhankelijk zijn van de conditie van de patiënt en de behandeling die hij moet ondergaan. In de meeste gevallen zal worden gestreefd naar een kalme patiënt, die makkelijk gestimuleerd kan worden, liefst met een normaal waak-slaap ritme, al komt het dikwijls voor dat een patiënt dieper geseedeerd moet worden om een behandeling mogelijk te maken. Het moge duidelijk zijn dat een juiste beoordeling van de diepte van de sedatie hierbij van het grootste belang is. De beoordeling van de sedatie diepte wordt gedaan door het

behandelend team en is derhalve subjectief. In de loop der jaren zijn er verscheidene scoringssystemen ontwikkeld met de bedoeling die beoordeling meer objectief te maken en minder afhankelijk van het persoonlijk oordeel van één iemand.

Een ideale sedatieschaal of -score is makkelijk in het gebruik, geeft een nauwkeurige beschrijving van de diepte van de sedatie of de mate van agitatie met behulp van welomschreven categorieën, is te gebruiken om de therapie te sturen, is gevalideerd en betrouwbaar bij IC patiënten. Er zijn meerdere scoringssystemen in gebruik, maar er is nooit een gouden standaard vastgesteld.

Een van de meest gebruikte scoringssystemen is de Ramsay score. Deze maakt gebruik van 3 niveaus van wakker zijn en 3 niveaus van slaap diepte. Ondanks het wijd verspreide gebruik is deze score nooit gevalideerd. Voorts is de score bekritiseerd vanwege het matige onderscheidende vermogen tussen de verschillende niveaus van sedatiediepte en mate van agitatie. Later werden andere scoringssystemen ontwikkeld, die eveneens het niveau van bewustzijn en agitatie indelen in een punten schaal. Van deze systemen werden de Riker Sedation Agitation Scale (SAS) en de hiervan afgeleide Motor Activity Assessment Scale (MAAS) onderzocht en gevalideerd. Ze bleken valide en hadden een hoge mate van inter-individuele betrouwbaarheid. Dit bleek eveneens het geval voor de Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS), waarbij tevens het vermogen van de patiënt om te kunnen communiceren kan worden getest. De SCCM adviseert in hun richtlijn het kiezen van een gewenste sedatiediepte bij elke patiënt en het controleren daarvan met een van deze, gevalideerde sedatiescores (1).

Geen enkel scoringssysteem was tot 2002, het verschijnen van de SCCM richtlijnen, getest op het vermogen om de respons van de patiënten te detecteren op het veranderen van de wijze van sederen, de dosering van de sedativa, of het uitsluipen van de sedatie. Sinds het verschijnen van de SCCM richtlijnen werden er twee studies gepubliceerd waarin scoringssystemen, werden geëvalueerd: De Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (2) en de Adaption to the Intensive Care Environment (ATICE) (3) (tabel 3.1). Beide scoringssystemen werden gevalideerd en betrouwbaar bevonden. In tegenstelling tot de eerder genoemde scoringssystemen werden deze systemen ook positief getest op hun vermogen om de sedatiediepte in de tijd te vervolgen en veranderingen in de hoeveelheid sedativa te sturen. De RASS lijkt sterk op de eerder genoemde systemen, de ATICE neemt meer parameters onder de loep en voegt waarnemingen van de patiënt en patiënt- ventilator interactie aan de schaal toe, en is zo vollediger, maar ook lastiger te hanteren.

Conclusie

Niveau 2	De diepte van de sedatie kan betrouwbaar gemeten worden met een betrouwbare gevalideerde sedatiescore, zoals de SAS, de MAAS, de VICS, de RASS of de ATICE. <i>B: Jacobi 2002, Ely 2003, De Jonghe 2003</i>
-----------------	--

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling dat het doel van de sedatie en de gewenste sedatiediepte van te voren voor elke patiënt worden bepaald en regelmatig worden geëvalueerd. Deze evaluatie dient te gebeuren met een gevalideerde sedatiescore.

Literatuur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30(1): 119-41.
2. Ely EW, Truman B, Shintani A et al. Monitoring sedation status over time in ICU patiënts. Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-91.
3. Jonghe B de, Cook D, Griffith L et al. Adaption to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003; 31: 2344-54

4. Objectieve meting van de sedatiediepte

Vraag 4. Wat is de waarde van objectieve methoden om de sedatiediepte te meten?

4.1. Samenvatting van de literatuur

Alle sedatiescores berusten uiteindelijk op menselijke waarneming en interpretatie. Deze kan te kort schieten, met name ook als patiënten diep geseedeerd zijn en geen reacties meer vertonen op stimuli. Het is dan onmogelijk uit te maken hoe diep de patiënten daadwerkelijk geseedeerd zijn. Het zou natuurlijk wenselijk zijn om een werkelijk objectieve monitor te hebben van de diepte van de sedatie bij de patiënten. Monitoring van de hersenactiviteit met behulp van EEG afgeleide parameters zou een waardevol instrument kunnen zijn om dit doel te verwezenlijken (1). De laatste jaren is met name de bruikbaarheid van Bispectraal analyse (BIS) getest op de ICU. BIS analyseert het ruwe EEG signaal en bewerkt het dusdanig, dat men een indruk kan krijgen van de sedatiediepte. Het is ontwikkeld voor de operatie kamer en gevalideerd voor meerdere anesthetica, waaronder Propofol en Midazolam. Het EEG signaal wordt verkregen met behulp van elektrodes die op het voorhoofd worden bevestigd en de sedatiediepte wordt uitgedrukt in een getal, waarbij 0 overeenkomt met een iso-elektrisch EEG en 100 met een volledig wakkere patiënt. Alhoewel het concept veelbelovend was, waren de resultaten op de IC teleurstellend. De BIS score kan inter-individueel nogal variëren, ook bij patiënten met eenzelfde subjectieve sedatiescore en lijkt de beste resultaten te geven bij licht geseedeerde patiënten, die over het algemeen ook al goed met subjectieve sedatiescores te monitoren zijn. Daarnaast kunnen EMG artefacten van de spieren van het voorhoofd een vals hoge waarde geven. BIS is nog niet getest bij patiënten met metabole afwijkingen, noch bij patiënten met hersenafwijkingen, problemen welke op de IC natuurlijk frequent voorkomen. Er zijn tenslotte, geen vergelijkende studies geweest naar de prognose van patiënten gemonitord met ofwel een subjectieve score ofwel met BIS.

Er zijn meerdere studies gepubliceerd waarin gekeken werd naar de waarde van BIS op de ICU, al zijn er nog steeds geen prospectief vergelijkende studies verschenen waarin harde uitkomst parameters werden vergeleken bij patiënten gemonitord met BIS, dan wel met een subjectieve sedatiescore (tabel 4.1). Alle studies laten in essentie, dezelfde resultaten zien. BIS, zowel in een oude versie, als in een nieuwere versie die zou moeten corrigeren voor spierartefacten, correleert soms redelijk, soms niet goed met subjectieve scores, maar altijd zijn er grote inter-individuele verschillen in BIS waarden bij patiënten met eenzelfde subjectieve sedatiescore, terwijl er, aan de andere kant, ook een overlap is van BIS waarden over de verschillende subjectief gemeten sedatiedieptes. M.n. spierartefacten (EMG signalen)

kunnen het BIS signaal verstoren en maken dat met BIS de sedatiediepte wordt onderschat, al is niet te voorspellen in welke mate.

Conclusie

Niveau 3	Objectieve vormen van sedatiemonitoring als BIS zijn op dit moment onvoldoende betrouwbaar voor het meten van de sedatiediepte bij IC patiënten. <i>C: Nasraway 2002, Frenzel 2002, Ries 2002, Mondello 2002, Vivien 2003, Ely 2004, Roustant 2005</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Bij het meten van sedatiediepte op de IC hebben objectieve vormen van sedatiemonitoring thans geen toegevoegde waarde.
--

Literatuur

1. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MAE. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 (suppl 3): S2
2. Nasraway SA, Wu EC, Kelleher RM et al. How reliable is the Bispectral index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1483-7.
3. Frenzel D, Greim CA, Sommer C et al. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Int Care Med* 2002; 28: 178-83.
4. Ries ML, Graefe UA, Goeters C et al. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 18-22.
5. Mondello E, Siliotti R, Noto G et al. Bispectral index in ICU: correlation with Ramsay score on assessment of sedation level. *J Clin Mon Comp* 2002; 17: 271-7.
6. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A et al. Overestimation of Bispectral index in sedated ICU patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesth* 2003; 99: 9 – 17.
7. Ely EW, Truman B, Manzi DJ et al. Consciousness monitoring in ventilated patients: bispectral EEG monitors arousal not delirium. *Int Care Med* 2004; 30: 1537-43.
8. Roustan JP, Valette S, Aubas P et al. Can Electroencephalographic analysis be used to determine sedation levels in critically ill patients? *Anesth Analg* 2005; 101: 1141-51.

Hoofdstuk 5. Intraveneuze medicatie

<i>Vraag 5. Welke medicatie kan het beste worden gebruikt voor intraveneuze sedatie en analgesie bij IC patiënten?</i>
--

5.1. Samenvatting van de literatuur

IC patiënten worden vaak langdurige gesedeerd om adequate behandeling mogelijk te maken. Daarbij hebben deze patiënten regelmatig nier- en leverfunctie stoornissen waardoor het metabolisme van sedativa verstoord is en de normale halfwaardetijden voor deze patiënten

niet gelden. Een van de grote problemen van sedatie op de IC is oversedatie waardoor patiënten na het staken van de sedatie er lang over doen om wakker te worden. Met enige regelmaat wordt in deze situatie neurologisch onderzoek (inclusief CT scan van de hersenen) verricht in verband met onzekerheid over de oorzaak van het coma dat patiënt heeft.

In 2002 is er een “practice guideline” over langdurige sedatie ontwikkeld door de task force van de American College of Critical Care Medicine (ACCM) en de Society of Critical Care Medicine (SCCM) in samenwerking met American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) en de American College of Chest Physicians (1). In deze richtlijn werd de tot op dat moment gepubliceerde literatuur gewogen en kwam men ten aanzien van het gebruik van sedativa tot de volgende adviezen:

- Lorazepam werd aanbevolen voor sedatie bij de meeste IC patiënten, intraveneus toegediend als bolus of continu infuus.
- Midazolam of diazepam hadden de voorkeur voor een snel sedatief effect bij acuut geagiteerde patiënten.
- Propofol had de voorkeur als sedativum indien snel ontwaken (bijvoorbeeld voor neurologische beoordeling) belangrijk is.
- Midazolam werd alleen aanbevolen voor kortdurend gebruik, aangezien het een onvoorspelbaar effect heeft ten aanzien van het moment van ontwaken en tijdstip van extuberen als het langer dan 48-72 uur is toegediend via een continu infuus.
- Bij continue infusie van propofol was het van belang de triglyceridenconcentratie te bewaken. De totale calorische intake van vetten door propofol toediening, moet verrekend worden in de voorgeschreven voeding.

Ten aanzien van het gebruik van analgetica kwam men tot de volgende adviezen:

- Indien intraveneuze toediening van opiaten/opioïden nodig is, werden fentanyl en morfine aanbevolen.
- Continue toediening van opioïden of bolus toediening op vaste tijdstippen werd verkozen boven “zo nodig” toediening. Dit om continue pijnstilling te waarborgen.
- Indien de patiënt een “Patient Controlled Analgesia” (PCA) pomp kan bedienen kreeg dit de voorkeur.
- Fentanyl had de voorkeur indien snelle pijnstilling nodig is en bij hemodynamische instabiliteit of renale insufficiëntie.
- Morfine had, gezien de lange werkingsduur, de voorkeur als gekozen wordt voor intermitterende toediening.

Voor de huidige CBO richtlijn is een aanvullende literatuur studie verricht van de studies betreffende sedatie en analgesie op de IC die in de afgelopen 5 jaar zijn gepubliceerd. Indien er geen nieuwe studies werden gevonden, werden de adviezen uit bovenstaande richtlijn overgenomen.

Sedativa

Er is in de afgelopen 5 jaar een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin benzodiazepinen en propofol werden vergeleken bij de behandeling van IC patiënten. (zie tabel 5.1).

Uitkomstmaten in deze studies wisselden, Hsiao (2) onderzocht het effect van deze middelen op amnesie en angst, Carson (3) onderzocht hoe lang het duurde voordat een patiënt bij de daily wake up call wakker werd. De afgelopen jaren zijn er meerdere case reports gepubliceerd over het “propofol infusie syndroom”, een zeldzaam, maar vaak dodelijk verloopend syndroom, gekarakteriseerd door lactatacidose, hyperlipidemie, nierfalen en cardiaal falen (4,5). Dit syndroom kan ontstaan bij langdurige toediening van hoge doseringen propofol. Derhalve geldt tegenwoordig het advies om propofol niet langer dan 48 uur te geven in een maximale dosering van 4 mg/kg/uur. Overigens werd dit syndroom ook beschreven bij

kortere infusie duur tijdens anesthesie en ook bij lagere doseringen dan 4 mg/kg/uur (6,7), derhalve zal men ook bij korter durende propofol infusie en bij lagere doseringen alert moeten blijven op de ontwikkeling van metabole acidose.

Het gebruik van intraveneuze lorazepam bij IC patiënten is geassocieerd met een propyleen glycol intoxicatie die kan leiden tot een ernstige metabole acidose. Naast vele case reports zijn enkele kleine observationele studies naar deze intoxicaties verricht (tabel 5.2).

Bij patiënten die in verband met nierinsufficiëntie behandeld worden met continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) moet rekening worden gehouden met het stapelen van actieve metabolieten bij het gebruik van midazolam (8).

Analgetica

Recent is veel onderzoek gedaan naar het voordeel van een zogenoemd “analgetica gebaseerd sedatieprotocol”, waarbij in eerste instantie alleen een analgeticum gegeven wordt tot een vooraf afgesproken niveau van pijnstilling is bereikt. De gebruikte analgetische medicatie heeft als neveneffect ook sedatie tot gevolg. Indien ondanks dit bijeffect aanvullende sedatie nodig is wordt een sedativum toegevoegd, waarbij over het algemeen slechts een lage dosering nodig is. Deze benadering van sedatie en analgesie is wezenlijk anders dan die waarbij primair wordt uitgegaan van een sedativum, zo nodig aangevuld met of gelijktijdig gestart met een analgeticum, meestal in de vorm van een opiaat of opioïd. Deze klassieke benadering wordt wel het “hypnotica gebaseerd sedatie protocol” genoemd.

De meeste studies betreffende het op analgetica gebaseerde sedatieprotocol zijn verricht met remifentanil, een uitermate kortwerkend opioïd. Het is belangrijk te vermelden dat een aantal studies met remifentanil geheel of gedeeltelijk gefinancierd zijn door de farmaceutische industrie en dat veel van de auteurs financiële banden hebben met de producent. De “oudere” middelen (morfine, fentanyl, enz.) hebben waarschijnlijk een even grote plaats in een op analgetica gebaseerd sedatieprotocol, maar er zijn weinig studies mee gedaan. In tabel 5.3 staat een overzicht van studies waarin opioïden/opiaten met elkaar vergeleken worden. Beide in een op analgetica gebaseerd sedatie protocol of beide in een op hypnotica gebaseerd sedatieprotocol. Tabel 5.4 laat studies zien waarin een op analgetica gebaseerd sedatie protocol vergeleken wordt met een op hypnotica gebaseerd sedatieprotocol.

A-2 adrenoreceptor agonisten

Deze middelen nemen een aparte plek in bij de medicamenten die beschikbaar zijn voor analgosedatie op de IC. De belangrijkste vertegenwoordigers van deze klasse zijn Clonidine en Dexmedetomidine, welke laatste (nog) niet in Nederland op de markt is. A-2 adrenoreceptoren zijn zowel perifeer als centraal gelokaliseerd, maar het netto effect van de α -2 agonisten is centraal. Door een sympathicolytisch effect leidt het tot een lichte reductie van de bloeddruk en de hartfrequentie, met daarnaast analgetische en sedatieve effecten. Zo zijn deze middelen in staat om de analgetische werking van morfineachtige stoffen te versterken, wat tot een reductie van de analgetica behoefte kan leiden. Voorts kunnen patiënten hiermee gesedeerd worden, hetgeen tot een vermindering van de sedativa kan leiden, of zelfs sedativa overbodig maakt, en dit zonder depressie van de ademhaling. Overigens is dit laatste alleen aangetoond voor Dexmedetomidine. Clonidine is bewezen effectief voor patiënten met onthoudingsverschijnselen bij het verminderen van de sedativa. Ook kan het gebruikt worden bij patiënten met een alcohol of drugs verslaving waarbij de

gebruikelijke doseringen sedativa onvoldoende effect hebben. Het gebruik van de α -2 agonisten wordt soms beperkt door het optreden van bradycardie en hypotensie. Inmiddels zijn de eerste onderzoeken met Dexmedetomidine bij IC patiënten afgerond. Deze lijken te laten zien dat Dexmedetomidine zeker niet slechter is dan Midazolam, en mogelijk leidt tot een kortere beademingsduur. Daarnaast lijkt het het ontstaan van delier te verminderen (22,23). Ook in Europa zijn inmiddels trials gaande waarin Dexmedetomidine op de IC vergeleken wordt met Midazolam. Met Clonidine werden geen vergelijkende studies verricht. A-2 agonisten hebben interessante eigenschappen, die deze middelen zeer geschikt maken voor gebruik op de IC en de resultaten van de nieuwe onderzoeken worden met interesse tegemoet gezien.

Voor Tabel 5.1: Recente vergelijkende studies met benzodiazepinen of propofol op de IC, tabel 5.2. Studies naar propyleen glycol toxiciteit bij lorazepam toediening, tabel 5.3. Intensive care studies met opiaten / opioïden en tabel 5.4. Vergelijkende studies “analgetica gebaseerd sedatieprotocol” versus “hypnotica gebaseerd sedatieprotocol” zie bijlage evidence tabellen.

Conclusies

Niveau 3	Langdurig en hoog gedoseerd gebruik van propyleenglycol houdende benzodiazepinen (lorazepam en diazepam) heeft ernstige risico's (zoals acidose) <i>B: Wilson 2005</i>
Niveau 3	Tijdens CVVH ontstaat een stapeling van actieve midazolam metabolieten. <i>C: Swart 2005</i>
Niveau 1	Propofol heeft de voorkeur als sedativum indien snel ontwaken (bijvoorbeeld voor neurologische beoordeling) belangrijk is. <i>A1: Jacobi 2002</i>
Niveau 3	Toediening van propofol in een dosering van > 5 mg/kg/uur gedurende > 72 uur kan leiden tot het ontstaan van het vaak dodelijk verlopende “propofol infusie syndroom”. <i>C: Fudickar 2006</i>
Niveau 3	Door benzodiazepinen als sedativum te combineren met een opiaat of opioïd kan de hoeveelheid sedativa worden verminderd. <i>B: Richman 2006</i>
Niveau 1	Indien intraveneuze toediening van opiaten/opioïden nodig is, zijn fentanyl en morfine de aanbevolen middelen <i>A1: Jacobi 2002</i>

Niveau 1	Fentanyl heeft de voorkeur als snelle pijnstilling nodig is, en bij hemodynamische instabiliteit of renale insufficiëntie <i>AI: Jacobi 2002</i>
Niveau 1	Continue toediening van opioïden of bolustoediening op vaste tijdstippen is te verkiezen boven “zo nodig” toediening. Dit om continue pijnstilling te waarborgen. <i>AI: Jacobi 2002</i>
Niveau 1	Indien de patiënt een “patient controlled analgesia” (PCA) pomp kan bedienen heeft dit de voorkeur <i>AI: Jacobi 2002</i>
Niveau 2	Remifentanil geeft bij IC patiënten significant snellere detubatie dan andere opiaten. <i>B: Karabinis 2004, Breen 2005</i>
Niveau 3	Gebruik van remifentanil leidt tot een significant sneller ontslag van de IC bij patiënten na een cardiochirurgische ingreep. <i>B: Muellejans 2006</i>
Niveau 2	Bij gebruik van een op analgetica gebaseerd sedatieregime kan de noodzakelijke dosering sedativa verminderd worden. <i>A: Muellejans 2004</i> <i>B: Dahaba 2004; Breen 2005</i>
Niveau 2	Door gebruik te maken van remifentanil is de diepte van de sedatie beter te sturen in een op analgetica gebaseerd sedatieregime. <i>B: Dahaba 2004, Karabinis 2004</i> <i>C: Park 2007</i>
Niveau 4	Clonidine kan de effecten van morfine preparaten en van sedativa bij patiënten op de IC versterken, waardoor de dosering kan worden gereduceerd. <i>D: Mening van de werkgroep</i>

Overige overwegingen

In de guidelines van Jacobi et al wordt lorazepam als eerste keus benzodiazepine aangegeven. Aangezien er inmiddels duidelijk is geworden dat dit middel bij langdurig gebruik kan

leidden tot levensbedreigende acidose ten gevolge van propyleen glycol intoxicatie, adviseren wij het gebruik van midazolam als langdurig gebruik van een benzodiazepine nodig is. Het op analgetica gebaseerde sedatie protocol is alleen grondig vergeleken met het op hypnotica gebaseerde sedatieprotocol in studies waarbij remifentanil versus een ander opioïd/opiaat is gebruikt. Aangezien dit vrijwel allemaal “industrie” studies (studie of auteurs gefinancierd door farmaceutische industrie) zijn, is de werkgroep van mening dat de aanbeveling minder krachtig geformuleerd moeten worden dan het op grond van de uitkomsten van de studies gerechtvaardigd is.

Aanbevelingen

Voor langdurige sedatie op de IC verdient een niet propyleenglycol houdende benzodiazepine, zoals midazolam, de voorkeur.

Als een sedativum nodig is waarbij snel ontwaken (bijvoorbeeld voor neurologische beoordeling) belangrijk is, is propofol het aangewezen middel. Bij langdurige toediening dient men alert te zijn op het ontstaan van rhabdomyolyse en metabole acidose.

Bij gebruik van midazolam dient bij nierinsufficiënte patiënten die behandeld worden met continue venoveneuze hemofiltratie, rekening te worden gehouden met stapeling van actieve metabolieten.

Bij langdurige sedatie dient een opiaat of opioïd te worden toegediend naast het gekozen sedativum.

Bij hemodynamisch stabiele patiënten kan morfine gebruikt worden als analgeticum, bij instabiele patiënten verdient fentanyl of remifentanil de voorkeur.

Indien hoge doseringen opiaten / opioïden en/of sedativa noodzakelijk zijn, kan clonidine (bij hemodynamisch stabiele patiënten) toegevoegd worden.

Het kan overwogen worden clonidine te gebruiken om onthoudingsverschijnselen te onderdrukken die op kunnen treden bij het staken van sedatie of analgesie.

Bij sedatie van patiënten met alcohol- en drugsverslaving, bij wie de gebruikelijke doseringen sedativa onvoldoende effect hebben, kan clonidine toegevoegd worden.

Er kan overwogen worden te werken volgens een op “analgetica gebaseerd sedatieprotocol” waarbij primair een analgeticum wordt toegediend, zo nodig aangevuld met een sedativum.

Bij gebruik van een op “analgetica gebaseerd sedatieprotocol” kan overwogen worden remifentanil te gebruiken indien snel ontwaken (bv bij neurologische beoordeling) belangrijk is.

Literatuur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Jan;30(1):119-141.
2. Hsiao PC, Tang YY, Liaw WJ, Yue-Cune Chang YH, Chen FC, Wang KY. Postoperative sedation after major surgery with midazolam or propofol in the ICU: effects on amnesia and anxiety. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006 Jun;44(2):93-99.
3. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006 May;34(5):1326-1332.
4. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357(9250): 117-118.
5. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006 Aug;19(4):404-410.
6. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62: 690 – 701.
7. Fodale V, La Monaca E et al. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008; 31: 293 – 303.
8. Swart EL, de Jongh J, Zuideveld KP, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RJ. Population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam and their metabolites in intensive care patients on continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2005 Feb;45(2):360-371.
9. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001 Aug;95(2):286-298.
10. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med* 2006 May;34(5):1395-1401.
11. Arroliga AC, Shehab N, McCarthy K, Gonzales JP. Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. *Crit Care Med* 2004 Aug;32(8):1709-1714.
12. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest* 2005 Sep;128(3):1674-1681.
13. Soltész S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth* 2001 Jun;86(6):763-768.
14. Dahaba A, Grabner T, Rehak P, List W, Metzler H. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients. *Anesthesiology* 2004;101:640-646.
15. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care* 2004 Feb;8(1):R1-R11.
16. Baillard C, Cohen Y, Le Toumelin P, et al. [Remifentanyl-midazolam compared to sufentanil-midazolam for ICU long-term sedation]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 May;24(5):480-486.
17. Carrer S, Bocchi A, Candini M, Donega L, Tartari S. Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanyl + morphine. *Minerva Anesthesiol* 2007 Jun;73(6):327-332.

18. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004 Aug;8(4):R268-R280.
19. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005;9:R200-R210.
20. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoenonimic trial. *Crit Care* 2006;10.
21. Park G, Lane M, Rogers S, Basset P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007;98(1):76-82.
22. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(2): 2644 – 2653.
23. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA* 2009; 301(5): 489 – 499.

6. Orale medicatie

6. Welke medicatie kan het best worden gebruikt voor niet-intraveneuze (orale) sedatie analgesie bij IC patiënten?

6.1. Samenvatting van de literatuur

De meeste benzodiazepines zijn ook beschikbaar voor oraal gebruik. Een belangrijk nadeel van het geven van orale sedativa en analgetica is dat men bij ernstig zieke patiënten er nooit geheel zeker van kan zijn dat de medicamenten ook daadwerkelijk enteraal worden opgenomen. Routine gebruik van orale middelen bij ernstig zieke patiënten kan dan ook niet worden aangeraden.

Voor oraal gebruik zijn er op de IC 2 soorten analgetica beschikbaar: NSAID's en Acetaminophen. Het analgetisch effect van prostaglandinesyntheseremmers of Non Steroidal Anti Inflammatory drugs (NSAID's) berust op non-selectieve, competitieve inhibitie van cyclooxygenase (COX), een belangrijk enzym in de ontstekingscascade. NSAID's kunnen de behoefte aan opiaten verminderen, alhoewel het effect van NSAID's bij IC patiënten nooit systematisch is onderzocht. NSAID's hebben potentieel ernstige bijwerkingen, waaronder gastro-intestinale bloedingen, bloedingen secundair aan trombocyten aggregatie remming en de ontwikkeling van nierinsufficiëntie. Patiënten met hypovolemie en verminderde perfusie, ouderen en zij die al een verminderde nierfunctie hebben, zijn waarschijnlijk meer kwetsbaar voor de ontwikkeling van nierinsufficiëntie. Er zijn meer selectieve COX-2 remmers ontwikkeld, die met name minder gastro intestinale bijwerkingen zouden hebben, maar ook van deze middelen is de werkzaamheid op de IC nooit onderzocht (1-3).

Acetaminophen of paracetamol is een analgeticum welke wordt gebruikt voor de behandeling van milde tot matige ernstige pijn. In combinatie met een opiaat geeft acetaminophen een beter analgetisch effect dan een hogere dosis van het opiaat alleen. Behalve als pijnstiller

wordt paracetamol ook gebruikt als antipyreticum. Over de rol van paracetamol op de IC is weinig bekend en zijn er geen vergelijkende studies beschikbaar. In de gebruikelijke doseringen zijn er van paracetamol nauwelijks bijwerkingen beschreven. Bij ouderen en bij patiënten met verminderde nierfunctie kan paracetamol de renale prostaglandine synthese verminderen en is voorzichtigheid geboden. Overdosering kan leiden tot acute lever en nierinsufficiëntie (1,3).

Conclusies

Niveau 4	NSAID's of paracetamol kunnen op de IC gebruikt worden als adjuvans bij opiaten bij geselecteerde groepen patiënten <i>D : Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Aanbevelingen

Gezien de potentieel ernstige bijwerkingen van NSAID's verdient het geen aanbeveling deze middelen te gebruiken bij patiënten die langer op de IC liggen.

Paracetamol kan op de IC gebruikt worden voor de bestrijding van milde pijn of als adjuvans bij het gebruik van opiaten.

Literatuur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30(1): 119-41.
2. Mattia C, Savoia G, Paoletti F et al. SIAARTI Recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. Minerva Anesthesiol 2006; 72: 769 – 805.
3. Snellen F. Richtlijn intraveneuze analgesie en sedatie voor volwassen patiënten op de intensive care, 2002.

7. Inhalatie anesthetica

Vraag 7. Wat is de waarde van inhalatieanesthetica op de Intensive Care?

7.1. Samenvatting van de literatuur

Sedatie op de IC met behulp van inhalatieanesthetica zou een aantal voordelen te kunnen hebben t.o.v. intraveneuze medicatie, zoals hemodynamische stabiliteit, metabolisatie en stapeling die niet of nauwelijks wordt beïnvloed door lever- en/of nierfunctie, snel kunnen verhogen of verlagen van het sedatieniveau, geen gewenning of ontwenning. Een search in Pubmed leverde 6 RCT's op (tabel 7.1). Bij 4 werd isoflurane vergeleken met of midazolam of propofol. In de studie van Meiser werd desfluraan met propofol vergeleken. In deze studie werden postoperatieve patiënten nabeademd met een anesthesietoestel met desfluraantoediening of kregen ze propofol toegediend. Maximale beademingsduur was 21,6 uur. De studie van Bedi vergeleek Xenon met propofol en alfentanil (toedieningsduur 8 uur). Hierbij ging het om kortdurende nabeademing bij (21)postoperatieve (thoracotomie) patiënten. Patiënten geseedeerd met Xenon waren significant sneller op Ramsay 1 na stoppen van de studie medicatie.

Voor tabel 7.1. 'Inhalatieanesthetica op de IC' zie bijlage evidence tabellen

Conclusies

Niveau 2	Sedatie met inhalatieanesthetica levert snellere wake-up tijd dan sedatie met midazolam of propofol intraveneus. Dit geldt voor de kortdurende beademingen (bv. postoperatieve nabeademingen). <i>B: Sackey 2004; Spencer 1992; Millane 1992; Kong 1989</i>
Niveau 2	Sedatie met desfluraan of Xenon levert snellere wake-up tijd dan sedatie met propofol intraveneus. Dit geldt voor de kortdurende beademingen (bv. postoperatieve nabeademingen). <i>B: Meiser 2003; (A2) Bedi 2003</i>
Niveau 3	Mogelijk ontstaan bij langdurige sedatie door middel van isoflurane te hoge (piek)waarden van anorganische fluoride met mogelijke kans op renale bijwerkingen. <i>C: Sackey 2004; Appleyard, 1994; Kong 1990</i>

Overige overwegingen

Sedatie middels inhalatieanesthetica geeft een snellere wake-up dan sedatie met midazolam of propofol intraveneus. Dit geldt voor de kortdurende beademingen (bv postoperatieve beademing). Er zijn nog weinig studies gedaan naar lange termijn (>48 uur) effecten. Mogelijk dat bij langdurige sedatie middels isoflurane er te hoge (piek)waardes ontstaan van anorganische fluoride met kans op renale bijwerkingen. Hiervoor is meer onderzoek noodzakelijk. Daarnaast is er aparte apparatuur nodig voor toediening, dosesbewaking en scavenging van inhalatie anesthetica. Er kunnen problemen optreden met pollutie van werkomgeving en milieu.

Er zijn geen studies met inhalatieanesthetica toediening van meer dan 48 uur, en geen langetermijncontroles.

Aanbeveling

Inhalatieanesthetica worden niet aanbevolen voor (langdurige) sedatie op de IC omdat er nog te weinig onderzoek naar is gedaan.

Literatuur

1. Appleyard TN, Hewlett A, Konieczko K, Loveland R, Stow P, Cauchi P, et al. Isoflurane sedation – a multi-centre study of 55 patients. Clin Intens Care. 1994; 5: 212-6.
2. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee H. Use of Xenon as a sedative for patients receiving critical care. Crit Care Med. 2003; 31: 2470-7.
3. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. BMJ. 1989 May 13; 298(6683): 1277-80.

4. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care. *Br J Anaesth.* 2003; 90: 273-80.
5. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia.* 1992 Sep; 47(9): 768-74.
6. Sackey PV, Martling C-R, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2241-6.
7. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med.* 1992; 18(7): 415-21.

8. Locoregionale pijnstilling

Vraag 8. Wat is de waarde van locoregionale pijnstilling op de Intensive Care?

8.1. Samenvatting van de literatuur

In buitenlandse richtlijnen over analgesie op de IC is nooit gesproken over locoregionale analgesie. Deze vorm van analgesie kan echter veel voordelen opleveren bij bepaalde patiëntencategorieën op de IC. De indicaties voor de postoperatieve patiënten willen we hier buitenbeschouwing laten daar de indicatie reeds door de anesthesioloog gesteld zal worden. Er zijn echter patiëntengroepen anders dan de postoperatieve patiënt, die ook baat kunnen hebben bij locoregionale technieken, zoals traumapatiënten (o.a. ribfracturen, bekkenfracturen), patiënten met pancreatitis en patiënten met therapieresistente angina pectoris. Het gebruik van deze technieken wordt vaak verhinderd door de contra-indicaties; stollingsstoornissen of gebruik van anticoagulantia tijdens het punteren of plaatsen c.q. verwijderen van katheters, comateuze patiënten of niet-coöperatieve patiënten, sepsis/bacteriëmie, lokale infectie op de punctieplaats en ernstige hypovolemie (bij peridurale anesthesie).

In de Literatuur vindt men met name beschrijvende artikels en weinig vergelijkende studies over gebruik van locoregionale technieken bij de IC patiënten in het algemeen. In 2005 heeft Schulz een literatuur search gedaan. Alle aanbevelingen hierin scoren niet hoger dan een graad C of D level of evidence daar het gebaseerd is op casereport, cohort studies, expert opinion en extrapolatie van studies die primair naar intraoperatief gebruik van locoregionale analgesie keken uitlopende naar de postoperatieve IC.

Deze technieken dienen, naar onze mening, alleen gebruikt worden door artsen die zich hierin bekwaam hebben gemaakt. In de praktijk zijn dit anesthesiologen (- intensivisten) die ook (eventueel samen met een acute pijnservice) de techniek vervolgen en evalueren.

Door het gebruik van locoregionale analgesie kan de totale hoeveelheid benodigde opioïden verlaagd worden waardoor de bijwerkingen(respiratoire insufficiëntie, ontwenning/delir, gastro-intestinale dysfunctie, veranderde mentale status) gereduceerd worden.

Conclusies

Niveau 4	Door het gebruik van locoregionale analgesie kan de totale hoeveelheid benodigde opioïden verlaagd worden waardoor de bijwerkingen hiervan worden gereduceerd.
	<i>D : Mening van de werkgroep</i>

Niveau 4	Locoregionale technieken moeten toegepast en geëvalueerd worden door personen die hiervoor de competentie hebben. <i>D : Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Gebruk van locoregionale analgesie kan bij bepaalde patiëntencategorieën voordelen hebben. De voor- en nadelen dienen per patiënt en per techniek geëvalueerd te worden.

Literatuur

1. Schulz-Stübner S, Boezaart A, Hata JS. Regional analgesia in the critical Ill. Crit Care Med. 2005; 33: 1400-1407.

Tabellen

Tabel 1.1. Overzicht studies naar sedatieprotocollen

Auteur	Type	N	Resultaat	Kwaliteit
Jacobi et al 2002	Systematic review			B
*Brattebø et al. 2002	PCS historische controle	Voor: 147 Na : 138	Vermindering beademingsduur (28%) en IC duur (11%).	C
*De Jonghe et al. 2005	PCS in twee fasen	Voor : 54 Na : 48	Vermindering beademingsduur (57%) en IC duur (47%), minder gebruik sedativa, minder complicaties	C
*Adam et al. 2006	PCS met historische controle	Voor: 748 Na : 775	Geen vermindering beademingsduur en IC duur, wel een vermindering van sedativa	C

PCS= prospective cohort study

* Verschenen na het artikel van Jacobi et al

Tabel 2.1. Overzicht studies pijnschalen bij gesedeerde patiënten

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria	Interventie	Uitkomstmaat	Effect Verschil (95% BI)	Mate van bewijs
Payen / 2001	PCS	30 pat, 269 obs	Gesedeerde IC- patiënt	BPS	Verschil score op pijnschaal tijdens pijnlijke en niet pijnlijke handelingen	“geen pijn” score 69% tijdens niet pijnlijke handeling, 31% bij pijnlijke handeling ($p < 0.01$)	C
Young / 2005	PCS	44 pat, 168 obs	Gesedeerde IC patiënt > 18 j, > 48 uur beademd	BPS	Toename score bij pijnlijke handeling vs niet pijnlijke handeling.	Toename in BPS score na pijnlijke handeling bij 73%. Bij niet pijnlijke handeling bij 14%.	C
Aïssaoui / 2006	PCS	30 pat, 360 obs	Patiënt > 16jr, aan beademing, gesedeerd.	BPS	Score verandering bij pijnlijke en niet pijnlijke handeling.	Rust score BPS 3.7 – 3.8, bij pijn 6.6 – 6.8 ($p < 0.0001$)	C

Gélinas / 2006	PCS	105 pat, 711 obs	Patiënt > 18jr, opname na cardiale chirurgie, in staat tot zien en horen.	CCP OT	Bepalen score tijdens rust, pijnlijke en niet-pijnlijke handeling.	Toename van score tijdens pijnlijke handelingen (p < 0.01).	Gélinas / 2006
----------------	-----	------------------	---	--------	--	---	----------------

PCS = prospective cohort study, patn = patiënten, obs = observaties

Tabel 3.1. Overzicht studie sedatiescores

Auteur	Type	No	Resultaat	Kwaliteit
Jacobi et al 2002	Systematic review		Zie literatuur overzicht en conclusies	B
*Ely et al. RASS 2003	PCS	275	Uitstekende inter-rater betrouwbaarheid en validiteit, ook bij veranderingen in de tijd en met veranderingen in de sedatie.	B
*De Jonghe et al. ATICE 2003	PCS	80	Uitstekende inter-rater betrouwbaarheid en validiteit, ook bij veranderingen in de tijd en Met veranderingen in de sedatie	B

PCS= prospective cohort study

Verschenen na het artikel van Jacobi et al

Tabel 4.1. Overzicht studies naar objectieve monitoring van sedatie op de IC.

Auteur	Type	N	Opzet	Resultaat	Kwaliteit
Nasraway et al. 2002 (2)	POS	19 97 scores	Correlatie tussen BIS en SAS, ook bij patiënten met hersenletsel	Geen goede correlatie tussen BIS en SAS, grote interindividuele overlap	C
Frenzel et al. 2002 (3)	POS	19	Correlatie van BIS met 5 verschillende scores	Bij 58 % van de patiënten een redelijke correlatie, bij 42 % geen enkele. Grote interindividuele overlap, mn bij diepere sedatiediepte	C
Ries et al. 2002 (4)	POS	44	Correlatie tussen BIS en Ramsay score	Redelijke correlatie BIS en Ramsay indien weinig EMG artefact, wederom grote overlap. Slechte corelatie bij veel EMG activiteit, mn bij dieper sedatie	C
Mondello et al. 2002 (5)	POS	20 980 scores	Correlatie van BIS met Ramsay score	Goede correlatie tussen BIS en Ramsay score. Grote overlap bij diepe	C

			over, de tijd in 24 uur	sedatie	
Vivien et al. 2003 (6)	PCS	45	Patiënten met SAS 1, effect van spierverslappin g op BIS in nieuwe en oude versie	Na verslappening significante daling gemiddelde BIS waarde (met individuele verschillen). Onderschatten sedatie diepte bij 71 % van de patiënten. Grote overlap in BIS waarden	C
Ely et al 2004 (7)	PCS	124 484 scores	Correlatie BIS, in oude en nieuwe versie, met RASS en CAM-ICU (voor delier)	Matige correlatie oude en nieuwe BIS met RASS en grote overlap. Geen correlatie BIS met delier score	C
Roustant et al. 2005 (8)	POS	40 167 scores	Correlatie van meerdere EEG afgeleide parameters (wo BIS) met Ramsay score	Redelijke correlatie tussen verschillende EEG parameters. Grote overlap tussen (alle) EEG parameters en verschillende sedatie dieptes	C

PCS= prospective controlled study

POS= prospective observational study

Tabel 5.1: Recente vergelijkende studies met benzodiazepinen of propofol op de IC

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria *	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect verschil (<i>p</i> waarde)	Opmerkingen	Mate van bewijs
Barr / 2001 (9)	RCT, kleine studie	24 totaal, 14 lorazepam groep, 10 midazolam groep	18-85 jr, post OK beademings + IC behoeftig.	Lorazepam iv	Midazolam iv	Tijd op gewenste sedatieniveau. Duur tot detubatie na staken sedativa.	Lorazepam groep 49% van tijd op gewenst sedatie niveau, midazolam groep 69%. Lorazepam groep statistisch en klinisch significant te diep gesedeerd ($p = 0.0001$). Duur tot ontwaken en detubatie in lorazepam groep langer (8.7 vs 3u en 21.2 vs 5.4u)	* Voor analgesie fentanyl iv of morfine + bupivacaine via epiduraal. * Lorazepam groep significant oudere patiënten, zieker en langere duur sedatie.	B
Carson / 2006 (3)	RCT, open label	132 totaal, 68 propofol groep, 64 lorazepam groep	> 18 jr, verwachte beademings-duur > 48u, > 6 giften of 10 mg lorazepam in eerste 24u, of continue sedatie noodzakelijk.	propofol 1% infuus.	lorazepam bolus toediening	Aantal beademingsdagen 28 dagen beademingsvrije overleving, LOS IC en ziekenhuis mortaliteit	Mediaan aantal beademingsdagen propofol 5.8 (3.5 – 10.3), lorazepam 8.4 (4.6 – 14.7), p -waarde 0.04. 28 dagen beademingsvrije overleving (mediaan)propofol 18.5, lorazepam 10.2. LOS IC (mediaan) propofol 8.3, lorazepam 10.4 ($p = 0.20$) Mortaliteit (%) propofol	* Beide groepen kregen ≥ 2 mg morfine a 4 uur, zo nodig continue morfine toegediend.	B

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria *	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect verschil (<i>p</i> waarde)	Opmerkingen	Mate van bewijs
							37, lorazepam 38 (<i>p</i> = 0.82)		
Hsiao / 2006 (2)	RCT, open label	102 totaal, 51 propofol groep, 51 lorazepam groep	23 – 78 jaar, postoperatief.	Propofol.	Midazolam.	Amnesie pre-post sedatie en angst	Amnesie score zowel in propofol groep als in midazolam toegenomen, bij midazolam significant grotere toename (<i>p</i> < 0.001). Angst score post sedatie in beide groepen significant afgenomen.	* Beide groepen kregen opiaten / opioïden voor pijnstilling (dosering niet vermeld)	B
Richman / 2006 (10)	RCT, open label	32 totaal, 17 midazolam + fentanyl groep 15 midazolam groep (2 niet gebruikt voor analyse)	Volwassen patient, verwachte sedatie en beademings-duur > 48 uur..	Midazolam + fentanyl	Midazolam	Uren / dag niet de juiste Ramsay score	4.2 ± 2.4 uur/dag in midazolam + fentanyl groep, versus 9.1 ± 4.9 in midazolam groep. <i>p</i> = 0.002	Dagelijks onderbreken van sedativa tot ramsay score ≥1.	B

Afkortingen: GCS = Glasgow Coma Scale, iv = intraveneus, LOS = length of stay, ns = niet significant,

*: exclusie criteria van studies hier niet vermeld

Tabel 5.2: Studies naar propyleen glycol toxiciteit bij lorazepam toediening

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen	Mate van bewijs
Arroliga / 2004 (11)	POS	9	Medical intensive care patiënten die lorazepam > 10 mg/uur toegediend kregen > 48 uur.	Geen interventie	Geen controle groep.	Data verzameld vanaf start lorazepam tot 24 uur na staken. Lab waarden: serum osmolaliteit, osmol gap en anion gap berekend. PG accumulatie gedefinieerd als hyperosmolaire (osmol gap \geq 10 mOsm/L) metabole acidose met hoge anion gap (\geq 15 mmol/L).	Geen significante relatie tussen cumulatieve lorazepam dosering en serum PG concentraties, wel tussen cumulatieve "high dose" lorazepam giften en serum PG concentraties. Bij alle patiënten verhoogde osmol gap na 48 uur bij "high dose" lorazepam met verhoogde anion gap. Goede correlatie tussen osmol gap en serum PG spiegel.	"high dose" lorazepam gedefinieerd als > 10 mg/uur. Advies auteurs om vroeg na start lorazepam infuus osmol gaps te bepalen en vervolgen.	C
Wilson / 2005 (12)	POS	44 totaal 21 PG+ benzo, 23 PG- benzo	Continue benzodiazepine toediening > 24 uur, bolus over laatste 24 uur van \geq 500 mg diazepam, \geq 50 mg lorazepam of \geq 50 mg midazolam.	PG+ benzodiazepine (diazepam of lorazepam)	PG- benzodiazepine (midazolam)	Toename van anion gap, afname van serum bicarbonaat en vroege tekenen van lactaat acidose. Indien afwijkend lactaat en/of osmolaliteit, werd PG spiegel bepaald.	4 patiënten in interventie groep hadden verhoogde anion gap en afname bicarbonaat, beide gecorrigeerd na stoppen van PG houdende benzodiazepine.	Naast benzodiazepinen werden ook propofol en fentanyl toegediend. Geen informatie over dosering van toegediende benzodiazepinen.	B

POS = prospectieve observationele studie, PG = polyethyleen glycol.

Tabel 5.3: Intensive care studies met opiaten / opioïden

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect Verschil (95% BI)	Opmerkingen	Mate van bewijs
Soltész/ 2001 (13)	RCT, Blind	40 gr I: 20 gr II: 20	>18 jr, post OK grote chirurgie of trauma	24 uur remifentanil en propofol	24 uur sufentanil en propofol	Tijd tot ontwaken en ontstaan van pijnklachten en verschil in hemodynamische en ventilatoire parameters na stoppen medicatie.	Sneller pijn en sneller ontwaken na stoppen remifentanil. Bij remifentanil na 10 min significant meer RR- en pols-stijging, bij sufentanil pas na 30 min	Meer propofol nodig bij remifentanil tov sufentanil	B
Dahaba/ 2004 (14)	RCT, Blind	40 gr I: 20 gr II: 20	>18jr, ASA I – IV, post OK korte tot middellange beademings duur	Remifentanil + zo nodig midazolam	Morfine + zo nodig midazolam	Gemiddelde percentage uren van optimale sedatie (SAS score 4)	Significant meer uur optimale sedatie bij remifentanil, significant te diepe sedatie bij morfine.	Significant lagere RR in remifentanil groep. Significant meer midazolam nodig in morfine groep.	B
Muellejans/ 2004 (15)	RCT, Blind	152 gr I: 77 gr II: 75	>18jr, beademd, verwachte duur 24-72 uur.	Remifentanil + zo nodig propofol	Fentanyl + zo nodig propofol	Gemiddelde percentage uren van optimale sedatie (SAS score 4)	Geen significant verschil.	Minder propofol toegevoegd in remifentanil groep. Geen verschil in adverse events	A2
Baillard / 2005 (16)	RCT, Blind		>18jr, beademings - duur > 48 uur	Remifentanil-midazolam	Sufentanil-midazolam	Duur weaning, ontstaan tachyphylaxie	Significant kortere weaningsduur met remifentanil minder midazolam gebruik bij sufentanil	Sufentanil dient itt remifentanil systematisch afgebouwd te worden	B

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect Verschil (95% BI)	Opmerkingen	Mate van bewijs
Carrer/ 2007 (17)	RCT, Open label	100 gr I: 50 gr II: 50	>18 jr, post OK grote abdominale, thoracale of vasculaire chirurgie	Morfine pomp met extra remifentanil (MR) + diazepam	Morfine pomp met extra morfine (MM) + diazepam	Niet duidelijk vermeld (hemodynamische en respiratoire verschillen, bijwerkingen bij pijnscore en sedatiediepte)	MR significant lagere pijn scores en hogere Ramsay scores. Bloeddruk, HF significant lager bij MR. AMV en resp frequentie lager bij MM		B

Tabel 5.4: Vergelijkende studies “analgetica gebaseerd sedatie protocol” versus “hypnotica gebaseerd sedatie protocol”.

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect Verschil (95% BI)	Opmerkingen	Mate van bewijs
Karabinis/ 2004 (18)	RCT, open label	161 gr I: 84 gr IIA 37 gr IIIA 40	>18jr, opname ivm ernstig hersenletsel of postoperatief na intracranieele ingreep, beademingsduur 1-5 dagen	Remifentanil zo nodig propofol (dag 1-3) en midazolam (dag 4-5) erbij.	Fentanyl of morfine simultaan gestart met propofol (dag 1-3) en midazolam (dag 4-5)	Variabiliteit in duur van stop sedatie tot neurologische beoordeling	Significant sneller mogelijk patiënt neurologisch te beoordelen na stoppen remifentanil.	Significant meer patiënten in target sedatie niveau in controle groep. Significant sneller detubatie in remi groep.	B (niet geblindeerd)
Breen/ 2005 (19)	RCT, open label	105 gr I: 57 gr II: 48	>18jr, beademingsduur 72 – 96 uur met sedatie en/of analgesie	Remifentanil + zo nodig midazolam	Midazolam + zo nodig fentanyl of morfine	Interval start medicatie tot detubatie.	Significant verschil ten faveure van remifentanil	tijdsinterval tot detubatie na start afbouwen beademing korter bij remifentanil	B (niet geblindeerd)
Muellejans/ 2006 (20)	RCT, open label	72 gr: I 39 gr II: 33	>18-75jr, opname na CABG of hartklep chirurgie, beademingsduur 12-72 uur.	Remifentanil zo nodig propofol extra	Fentanyl + midazolam	Kosten analyse	Geen significant verschil in overall kosten voor IC opname.	Significant kortere opname duur voor patiënten in remifentanil groep.	B (niet geblindeerd)
Park / 2007 (21)	PCS	275 (207 na)	Beademde IC patiënt	remifentanil +	midazolam + zo nodig	Sedatie diepte (eigen schaal), type beademing (support	Significant hoger % van tijd optimaal gesedeerd met analgesic based	Vergelijking voor en na protocol	C

Auteur / jaar	Type studie	N	Patiënten kenmerken / inclusie criteria	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect Verschil (95% BI)	Opmerkingen	Mate van bewijs
		excl) gr I: 141 (45 excl) gr II: 134 (23 excl)		zo nodig propofol en/of midazolam	morfine	of weanen), vragen naar dromen / nachtmerries	beleid. Verder geen significante verschillen	wijziging. 17 patiënten in remifentanil groep kregen dit niet obv beslissing arts	

Tabel 7.1: inhalatie anesthetica op de IC

Auteur, jaartal	studietype	N	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Effect Verschil (95% BI)	Opmerkingen	Mate van bewijs
Suckey 2004	RCT	40 gr.1: 20 gr.2: 20	Ic patient, 18-80 jr Verwachte beademingsduur > 12 uur	Isofluraan	midazolam	Tijd tot detubatie (1) en tijd tot opdrachten uitvoeren(2), en LOS	(1) en (2) bij isofluraan significant korter, geen verschil LOS	Duur studie medicatie max 96 uur. Beademing met IC ventilator en AnaConDa Vorm randomisatie niet vermeld	B
Spencer 1992	RCT	60 gr.1: 30 gr.2: 30	Acute opnames op IC Beademing verwacht > 24 uur	Isofluraan	midazolam	Tijd tot opdracht uitvoeren, spontane ademhaling en detubatie	Isoflurane op alle 3 de punten significant sneller	Uiteindelijk 22 uit groep1 en 24 uit groep2 volledig kunnen vervolgen	B (Blindering niet vermeld)
Millane 1992	RCT Cross over	24	IC patient, verwachte beademingsduur > 48 uur	Isofluraan	propofol	Tijd tot re-sedatie, tijd tot respons en detubatie	Geen significant verschil	Maar 13 patienten doorliepen cross over	
Kong 1989	RCT	60 gr.1: 30 gr.2: 30	IC patient, verwachte beademingsduur > 12 uur	Isofluraan	midazolam	Tijd tot opdracht uitvoeren, opschrijven adres, detubatie of resedatie	Alle 3 punten significant korter bij isofluraan	Maximaal 24 uur Blindering niet vermeld	B

Appleyard 1994	Observationeel	55	Alle IC patiënten	isoflurane	-	Sedatieniveau, SIF (serum inorganic fluoride), lever- en nierfunctie	te hoge SIF N = 7 82,3% van de tijd adequate sedatie	Bijwerkingen en aantal uitval niet volledig beschreven. Sedatie van 6 tot 185 uur (meeste rond 48 uur)	C
Kong 1990		46 gr.1: 26 gr.2: 20		Isofluraan	midazolam	SIF	SIF significant hoger in isfluraan groep maar bleef onder nefrotox. waarde	Maximaal 24 uur sedatie middels isofluraan.	
Meiser 2003	RCT Open label	56 gr.1: 28 gr.2: 28	Postoperatieve volwassen patiënt	Desfluraan	propofol	Wake up tijd	Wake up tijd sign sneller bij desflurane	BIS monitoring Beademing met anesthesie toestel Kortdurend	B

Bedi 2003	RCT Cross over	21	Postoperatieve patiënten na selectieve thoraxchirurgie	Xenon	Propofol met alfentanil	Tijd stoppen sedatie tot Ramsay 1	Tijd tot Ramsay 1 significants neller met Xenon Xenon HD stabiel, geen adverse effects Xenon heeft ook analgetisch effect	Vorm randomisatie niet vermeld Ramsay en Bis monitoring 2 x 8 uur Niet mogelijk bij hoge FiO2 behoefte	A2/B
--------------	----------------------	----	---	-------	-------------------------------	---	---	--	------

Tabel 8.1. locoregionale anesthesie op de IC

Auteur, jaartal	Studie type	Patiënten kenmerken/ Inclusiecriteria	Mate van bewijs*
Schulz-Stübner/ 2005	review	Search medline en cochrane library 1966- 2004	C
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, 2004	richtlijn	Neuraxisblokkade en antistolling	D

