

Richtlijn intraveneuze analgesie en sedatie voor volwassen patiënten op de Intensive Care

Voorwoord bij publicatie van dit concept

De conceptrichtlijn: Intraveneuze Sedatie & Analgesie van volwassen patiënten op de Intensive Care is na veel werk van de protocollencommissie en in het bijzonder Ferdinand F.T. Snellen tot stand gekomen. Wij vragen een ieder dan ook dit concept aandachtig te lezen en ons te voorzien van commentaar, opmerkingen en aanvullingen. Na het verwerken van deze reacties zal een definitieve versie van de richtlijn op de najaarsvergadering op 5 september 2001 ter goedkeuring aan de leden worden voorgelegd. Protocollencommissie NVIC

Methodie

De literatuur werd onderzocht op artikelen betreffende intraveneuze analgesie en sedatie voor volwassen patiënten in de intensive care (Medline artikelen, tekstboeken etc.).

Na review werd de literatuur geïnclassificeerd in 4 categorieën:

- gerandomiseerd, prospectief, gecontroleerd onderzoek,
- niet gerandomiseerd gelijktijdig of historisch cohort onderzoek,
- State-of-the-art artikelen, review artikelen, editorials, case reports en
- tekstboekartikelen of officiële publicaties van organisaties.

Vervolgens werden uit de literatuur en op basis van expert opinion aanbevelingen geformuleerd die geïnclassificeerd werden in 3 niveau's :

niveau 1: voldoende aanbeveling op basis van wetenschappelijk bewijs alleen,
niveau 2: aanbeveling op basis van wetenschappelijk bewijs en gesteund door expert opinion,
niveau 3: wetenschappelijk bewijs ontbreekt, maar gesteund door de beschikbare literatuur en expert opinion.

Aanbevelingen

Na review werden vanuit de protocollencommissie van de NVIC bij consensus zeven aanbevelingen geformuleerd :

- 1 Behandeling van pijn, angst en onrust bij patiënten op de intensive care dient een integraal onderdeel te zijn van het kwaliteitsbeleid op deze afdeling (niveau 2).
- 2 Morfine sulfaat is aan te bevelen als analgeticum van eerste keus op de intensive care (niveau 2).
- 3 Fentanyl is aan te bevelen als analgeticum bij kritisch zieke patiënten met hemodynamische instabiliteit, bij patiënten die tekenen vertonen van histamine vrijzetting door morfine en/of morfine allergie (niveau 2).
- 4 Sedativa dienen getitreerd toegediend te worden zodat de patiënt zich comfortabel voelt, dat intensieve therapie kan worden toegepast en dat voldoende amnesie gegarandeerd is.

Regelmatig dient het effect van het sedativum gemeten te worden (door het evalueren van het sedatieniveau, bv. met behulp van de "Ramsay score"), de dosering zo nodig aangepast te worden en de indicatie dagelijks heroverwogen te worden (niveau 2)

- 5 Midazolam of propofol zijn aan te bevelen voor kortdurende (< 24 uur) sedatie (niveau 2).
- 6 Lorazepam is aan te bevelen voor langer durende sedatie (niveau 2).
- 7 Haloperidol is het aan te bevelen geneesmiddel ter behandeling van delirium (niveau 2)

Inleiding

Behandeling van patiënten op de Intensive Care heeft ons in de afgelopen decennia geleerd dat onvoldoende behandeling van pijn en angstgevoelens gepaard gaat met een toename van morbiditeit en mogelijk zelfs mortaliteit.^{1,2} Daarnaast is het therapeutisch arsenaal uitgebreid met nieuwe sedativa, analgetica en spierrelaxantia, meer gebruik van regionale anesthesietechnieken en betere monitoring. Ook de wijze van toepassing van sedatie, analgesie en spierverlating op de intensive care evolueerde. Problemen geassocieerd aan oversedatie worden meer en meer onderkend. Een survey uit 1981 leerde dat maar liefst driekwart van de units in Engeland en Noord-Ierland prefereerden hun patiënten in

een diepe slaap te houden zonder contact met de buitenwereld.³ Een Zwitserse enquête uit 1991 liet al een verschuiving zien naar een lichtere vorm van sedatie: de meerderheid van de geconsulteerde units streefden naar coöperatieve patiënten zonder angst of pijngevoelens.⁴ Diepe sedatie met een comateuze en eventueel verslapt patiënt is tegenwoordig slechts geïndiceerd in enkele specifieke situaties.⁵

De juiste toepassing van sedatie, analgesie en spierverlating wordt heden ten dage gezien als een integraal onderdeel van kwaliteitszorg op de intensive care.⁶ In overeenstemming hiermee zijn door de protocollencommissie van de NVIC richtlijnen opgesteld om onze praktijkvoering te optimaliseren.

De korte en lange termijn effecten van pijn, angst en onrust

Pijn, angst en onrust gaan gepaard met potentieel schadelijke effecten op de ademhalingsfunctie en de hemodynamiek. Zij kunnen aanleiding geven tot misselijkheid en braken, slaapproivatatie en agitatie met kans op complicaties zoals accidentele verwijdering van tubes, catheters, drains etc.⁷ Veel patiënten hebben herinneringen aan momenten van pijn, angst, paniek, stress en hulpeloosheid na hun verblijf op de intensive care afdeling.⁸ Op langere termijn zijn psychologische effecten beschreven: post-traumatische neurose gekarakteriseerd door angst, prikkelbaarheid, nachtmerries, overdreven preoccupatie met de dood, onmacht om te spreken over ervaringen, sociale isolatie etc.⁸ Pijn na thoracale of grote abdominale opera-

ties draagt bij tot de ontwikkeling van een gestoorde ademhalingsfunctie; een oppervlakkige ademhaling en onvoldoende ophoesten resulteren uiteindelijk in gaswisselingsstoornissen met hypoxemie. Stimulering van het sympatisch systeem geeft aanleiding tot een toegenomen metabole behoefte met hyperventilatie, tachypnoe, hypertensie, tachycardie en toegenomen myocardcontractiliteit. Het myocardzuurstofverbruik neemt significant toe en hiermee de kans op myocardischemie en myocardinfarcten. De mortaliteit van het peri-operatieve myocardinfarct is hoog (36-70%) en wordt met name gezien in de postoperatieve fase.⁹ Het geheel van biochemische veranderingen gekoppeld aan trauma, sepsis en chirurgie noemen we de stress response. Oorzaken zijn stimulering van het perifere, het centrale en het autonome zenuwstelsel en de

vrijmaking van humorale factoren uit weefsels zoals kinines, leukotriëen, prostaglandines en cytokines. Gevolgen zijn hormonale (toegenomen catecholamines, cortisol, groeihormoon, glucagon, vasopressine, β -endorfinen etc.) en metabole veranderingen (toegenomen metabole activiteit, proteïne catabolisme, hyperglykemie, water en zout retentie), activatie van de bloedstolling en immuunsuppressie.¹⁰

*Aanbeveling 1- niveau 2 :
Behandeling van pijn, angst en onrust bij patiënten op de intensive care dient een integraal onderdeel te zijn van het kwaliteitsbeleid op deze afdeling.*

Analgesie

(= toestand van gedeeltelijke of gehele afwezigheid van pijn, pijnloosheid, bij behouden bewustzijn [Grieks : algos=pijn])

De huidige literatuur benadrukt dat optimale analgesie het primaire doel dient te zijn in de behandelingsprotocollen.⁶ Als basis voor de intraveneuze behandeling van acute pijn op de Intensive Care afdeling vormen **morfinoïmimetica** het middel van eerste keus.¹¹ De klinische effecten van morfinoïmimetica komen voornamelijk tot stand door stimulering van μ -receptoren in het centraal zenuwstelsel. Hoewel zij niet vrij zijn van receptor gemedieerde bijwerkingen, zoals verwardheid, sedatie, ademhalingsdepressie, hypotensie, urinereentie, maagretentie, ileus en obstipatie mag dit geen belemmering zijn om deze geneesmiddelen toe te passen en pijn te bestrijden.¹² Wel dient zoals altijd overdosering te worden vermeden en dient de dosis aangepast te worden aan de behoefte van de patiënt. **Prostaglandinesynthetaseremmers**, ook wel bekend als NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs), hebben het potentiële risico van gastrointestinale bijwerkingen (occult bloedverlies, gastritis, ulcus pepticum), renale bijwerkingen (acute nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom en interstiële nefritis) en bloedingen ten gevolge van remming van de

thrombocytenaggregatie. NSAID's zijn derhalve niet de eerste keus voor pijnbestrijding op de intensive care afdeling.¹³ Over het gebruik van **paracetamol** bij ernstig zieke patiënten is weinig literatuur beschikbaar. In de postoperatieve fase wordt paracetamol veelvuldig gebruikt, met name in combinatie met morfinoïmimetica.¹⁴ Men dient rekening te houden met een verminderde biologische beschikbaarheid van paracetamol bij orale of rectale toediening in de postoperatieve fase.¹⁶ Paracetamol heeft geen schadelijke invloed op het maag-darmslijmvlies en in de gebruikelijke doseringen zijn er nauwelijks bijwerkingen beschreven. Bij ouderen en patiënten met verminderde nierfunctie wordt de renale prostaglandine synthese vermindert en is voorzichtigheid geboden bij gebruik van paracetamol.¹⁷ Overdosering echter kan leiden tot acute nier- en leverinsufficiëntie.¹⁸ Een aparte plaats in het farmacologisch arsenaal wordt ingenomen door de centraal werkende **α_2 -receptor agonisten**: deze middelen geven zowel analgesie, sedatie als anxiolysis zonder noemenswaardige onderdrukking van de ademhaling.¹⁹ Er is echter ook een sympatoclytisch effect hetgeen naast een voordeel (vermindering van het myocard zuurstof verbruik) ook kan leiden tot significante bradycardie en bloeddrukdaling.²⁰ De analgetische werking van morfinoïmimetica wordt versterkt door α_2 -receptor agonisten, zonder toename van de kans op ademhalingsdepressie. Hierdoor kan de dosis analgetica belangrijk gereduceerd worden en blijft de patiënt meestal wekbaar en coöperatief. Het meest toegepaste middel uit deze groep is clonidine dat effectief is gebleken bij patiënten met onthoudingsverschijnselen (onrust, hallucinaties, hypertensie, tachycardie) bij het verminderen van de sedatie in de ontwenningfase van de beademing. Daarnaast heeft clonidine een plaats bij die patiënten die reeds in een vroege fase van de behandeling ondanks hoge doseringen sedativa en

analgetica niet adequaat kunnen worden geseedeerd (pre-existent alcohol-, benzodiazepine- en/of drugsgebruik).²¹ Recent onderzoek met het nieuwe medicament dexmedetomidine suggereert dat sedatie en analgesie goed kunnen worden uitgevoerd.²² Toekomstige trials zullen moeten uitwijzen of α_2 -receptor agonisten een meer prominente plaats dienen te krijgen in de sedatieschema's op de intensive care.

Morfine is het meest toegepaste pijnbestrijdingsmiddel op de intensive care afdeling: het is een effectief analgeticum, het heeft een euforiserend effect, het is goedkoop en klinici kennen het middel in het algemeen goed. Het is het minst vetoplosbare van de gangbare morfinoïmimetica en door de relatief hoge pKa is een groot gedeelte aanwezig in geïoniseerde vorm. Dit maakt dat morfine ten opzichte van meer vetoplosbare middelen (bv. fentanyl of sufentanil) relatief slecht door membranen diffundeert, hetgeen resulteert in een trage passage van de bloed-hersen-barrière. Het maximaal effect wordt dan ook pas na 30 minuten bereikt, terwijl de werkingsduur lang is met een eliminatiehalfwaardetijd van 2-4 uur. De metabolisering vindt voornamelijk plaats in de lever. Een van de metabolieten, morfine-6-glucuronide, met een 4 x sterker analgetisch effect, accumuleert bij ernstig zieke patiënten met nierinsufficiëntie en kan hierdoor een verlengde sedatie veroorzaken.²³ Morfine heeft geen direct effect op de myocardfunctie, maar het geeft wel arteriële en in sterkere mate veneuze vasodilatatie.²⁴ Verder vertraagt morfine het hartritme.²⁵ De voornaamste niet receptor afhankelijke bijwerking is het vrijmaken van histamine, hetgeen kan resulteren in hypotensie, tachycardie en een theoretisch risico op de toename van bronchospasme bij patiënten met reactieve luchtwegen.²⁶ Morfine dient intraveneus te worden toegediend met een oplaaddosis van 2-5 mg (traag over 5-15 min.) gevolgd door een continu

infuus van 1-10 mg/uur al naargelang de behoefte van de patiënt.²⁷

Fentanyl is een krachtig (100x morfine), vetoplosbaar synthetisch morfinoïmimetisch met een snelle inwerkingsduur: 2-5 minuten; het heeft nauwelijks euforiserend effect en het is net als morfine goedkoop. Bij toediening van kleine doses is het effect van korte duur ($T_{1/2} = 30-60$ minuten) door een snelle redistributie vanuit de hersenen naar andere weefsels. Echter bij grote cumulatieve doses of continu infuus treedt verzadiging van het matig geperfundeerde vetweefsel op zodat redistributie gaat afnemen. Eliminatie gaat dan een rol spelen, waardoor de werkingsduur aanzienlijk zal toenemen ($T_{1/2} = 9-16$ uur).²⁸ Lever- en nierfunctie stoornissen hebben weinig invloed op de farmacokinetiek.²⁹ Histamine vrijmaking treedt niet op bij fentanyl, waardoor minder hypotensie wordt gezien dan bij morfine.²⁶ Fentanyl handhaaft goede cardiovasculaire stabiliteit en heeft geen invloed op de myocard contractiliteit.³⁰ Het hartritme vertraagt door een centraal vagotoon effect.³¹ Bij aanwezigheid van een hoge sympatocustonus is bloeddrukdaling mogelijk als gevolg een centraal sympatoclytisch effect.³² Fentanyl dient intraveneus te worden toegediend met een oplaaddosis van 25-100 (g (traag over 5-15 min.) gevolgd door een continu infuus van 25-100 (g/uur al naargelang de behoefte van de patiënt. Op theoretische gronden kan bij patiënten met reactieve luchtwegen fentanyl als analgeticum overwogen worden.²⁷

Er zijn uiteraard meer morfinoïmimetica die kunnen worden toegepast op de intensive care, zoals piritramide en krachtige opiaten als sufentanil en remifentanil.^{33,34,35} De vraag is echter of deze analgetica een voordeel opleveren ten opzichte van het basisproduct morfine, met als alternatief fentanyl. In ieder geval zijn dergelijke producten aanzienlijk duurder in gebruik.

Aanbeveling 2 - niveau 2:
Morfine sulfaat is aan te bevelen als analgeticum van eerste keus op de intensive care.

Aanbeveling 3- niveau 2:
Fentanyl is het te prefereren analgeticum in geval van hemodynamische instabiliteit, in geval van morfine allergie en voor patiënten met symptomen van histamine release.

Sedatie

(= doen kalmeren, doen bedaren [Latijn : sedare=doen zitten, doen bedaren])

Een uiterst belangrijke doelstelling bij de behandeling van ernstig zieke patiënten is de adequate behandeling van angst (gevoel van beklemming of vrees, veroorzaakt door een wezenlijk of vermeend dreigend onheil of gevaar) en/of agitatie (= opgewondenheid met motorische onrust). Alle in gebruik zijnde sedativa hebben potentiële bijwerkingen.³⁶ Een in de praktijk regelmatig voorkomend probleem is de toediening van een te hoge dosis die te lang wordt aangehouden.³⁷ Oversedatie leidt tot potentiële problemen zoals ademhalingsdepressie, hypotensie, bradycardie, immobiliteit, thrombose-niging, nierinsufficiëntie, leverbeschadiging, immuunsuppressie en infecties.³⁸ Oversedatie is geassocieerd met een tragere ontwenning van de beademing, onnodige verlenging van het intensive care verblijf en toegenomen kosten.³⁹

Om een juist toegesneden sedatie schema te kunnen voorschrijven moeten meerdere eindpunten in overweging worden genomen: de gewenste duur en het gewenste niveau van sedatie, geneesmiddelen interacties en bijwerkingen, potentiële complicaties van de sedatiemethode, en niet te vergeten de kosten, niet alleen van het sedativum op zich maar ook die van de bijwerkingen en complicaties. De eerste stap in alle sedatieprotocollen moet zijn: toediening van analgetica. Ook niet-chirurgische patiënten ondergaan namelijk pijnlijke stimuli: rugpijn t.g.v. langdurig platliggen, endobron-

chiaal toilet, manipulatie van tubes en drains, invasieve monitoring etc. Zonder voldoende analgesie kunnen dergelijke patiënten hyperesthesie en paradoxale agitatie vertonen op toegediende sedativa. Naast een adequaat analgetisch infuus kunnen sedativa zodanig getitreerd worden dat de patiënt zich comfortabel voelt, dat intensieve therapie kunnen worden toegepast en dat voldoende amnesie gegarandeerd is. Regelmatig dient het effect van het sedativum gemeten te worden, de dosering zo nodig aangepast te worden en de indicatie dagelijks heroverwogen te worden. Brook et al toonden recent het belang aan van implementatie van een sedatie protocol: de duur van de mechanische ventilatie, het intensive care- en ziekenhuisverblijf en de tracheostomie behoefte waren significant afgenomen in de protocol groep.⁴⁰ Een andere recente publicatie toonde aan dat alleen al een dagelijkse onderbreking van sedatieve infusen resulteert in een kortere beademingsduur en korter intensive care verblijf.⁴¹ Tenslotte moet men niet vergeten dat ook niet-farmacologische interventies kunnen bijdragen aan de kalmering van de patiënten: gedimd licht, beperking van het lawaai, een prettige omgevingstemperatuur, voldoende slaap, handhaving van een dag-nacht ritme, aandacht voor verbale en non-verbale communicatie etc.^{42,43,44,45}

Aanbeveling 4- niveau 2 : Sedativa dienen getitreerd toegediend te worden zodat de patiënt zich comfortabel voelt, dat intensieve therapie kan worden toegepast en dat voldoende amnesie gegarandeerd is. Altijd dient de minimaal effectieve dosis gedurende een minimaal tijdsbestek te worden toegediend. Regelmatig dient het effect van het sedativum gemeten te worden, de dosering zo nodig aangepast te worden en de indicatie dient dagelijks heroverwogen te worden

Benzodiazepinen

Benzodiazepinen hebben anxiolytische, hypnotische, amnestische en anti-convulsieve eigenschappen hetgeen deze stoffen

zeer geschikt maakt voor sedatie. Deze stoffen werken in op benzodiazepine receptoren geassocieerd met GABA receptoren in het centraal zenuwstelsel.⁴⁶ Lange tijd is diazepam, het prototype benzodiazepine, het sedativum van eerste keus geweest op de intensive care. Het gebruik, intermitterend of als continue intraveneus infuus, is echter sterk verminderd gezien de langdurige werking met een eliminatie halfwaardetijd van meer dan 30 uur en actieve metabolieten (N-desmethyldiazepam). Daarnaast veroorzaakt het pijn en thromboflebitis na inspuiting in een perifere vene. Als alternatief zijn midazolam en lorazepam in gebruik gekomen. Deze benzodiazepinen hebben duidelijke voordelen boven diazepam.

Midazolam is een kortwerkend, wateroplosbaar benzodiazepine, 3x maal krachtiger dan diazepam, met een snelle inwerking (2-5 min.) en een korte eliminatie halfwaardetijd (1-4 uur).⁴⁷ In ernstig zieke patiënten, met name bij gestoorde leverfunctie, is de eliminatie evenwel vertraagd ($T_{1/2} = 4-12$ uur).⁴⁸ De eliminatie gebeurt voornamelijk door oxidatief metabolisme in de lever. Conjugaten van de voornaamste metaboliet, α -hydroxymidazolam, accumuleren bij nierinsufficiëntie en kunnen aanleiding geven tot verlengde sedatie in deze groep patiënten.⁴⁹ Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die interfereren met het cytochrom P450 3A4 isoenzym (bv. erythromycine, calciumantagonisten, itraconazole) vertragen de midazolam metabolisatie en verhogen de bloedspiegels, waardoor verlengde sedatie mogelijk is.⁵⁰ Vele factoren beïnvloeden aldus de midazolam farmacokinetiek zodat het moeilijk is om gewenste sedatieniveau's te bereiken, met name bij langdurige toediening. Bij hypovolemie of verminderde hartfunctie kan midazolam na een bolusgift hypotensie veroorzaken.⁵¹ Met een continue intraveneus infuus zijn er echter minimale hemodynamische effecten.⁵² Het optreden van hypotensie is eenvoudig te

behandelen met extra vochttoediening.⁵³ Ademhalingsdepressie met een afname van het teugvolume en een compensatoire toename van de ademhalingsfrequentie komt voor na bolustoe-diening.⁵⁴ Tachyfylixie (= snel afnemende werking van een geneesmiddel, waarbij een steeds hogere dosis nodig is) is beschreven voor midazolam; in voorkomende gevallen is het raadzaam te veranderen van sedativum om accumulatie te voorkomen.⁵⁵ Ontwenningverschijnselen kunnen optreden na het staken van langdurige midazolam infusie. Tekenen van ontwenning zijn: stuiprekkingen, tremor, hallucinaties, agitatie, slapeloosheid, onmogelijkheid tot communicatie, braken, tachycardie en koorts. In dit opzicht is het aan te raden om na langdurige toediening het midazolaminfusie over het verloop van enkele dagen af te bouwen en niet abrupt te stoppen.⁵⁶ Op grond van zijn karakteristieken is midazolam geschikt voor kortdurende sedatie (< 72 uur). Sedatie kan bereikt worden door intraveneuze toediening van 0,5-1 mg om de paar minuten tot het gewenste sedatie niveau bereikt is. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de benodigde dosis: de oplaaddosis varieert tussen de 0,1-0,5 mg/kg, en de onderhoudsdoseringen tussen de 0,01-0,2 mg/kg/uur.⁵⁷

Lorazepam is een benzodiazepine, 2-3x krachtiger dan midazolam. De lagere vetoplosbaarheid resulteert in een tragere passage van de bloed-hersen-barriere waardoor de inwerking meer tijd vergt. Het klinisch effect houdt evenwel langer aan met een tragere eliminatie door glucuronidering in de lever ($T_{1/2} = 10-20$ uur). Er zijn geen actieve metabolieten en de eliminatie is onafhankelijk van de leverfunctie; glucuronidering blijft namelijk goed intact bij verminderde leverfunctie.⁵⁷ Deze eigenschappen maken dat de farmacokinetiek van lorazepam ook bij ernstig zieke patiënten goed voorspelbaar is. Het middel heeft krachtige anxiolytische en amnestische effecten. Er zijn geen sig-

nificante hemodynamische veranderingen na intraveneuze toediening.⁵⁸ Swart et al hebben recentelijk aangetoond dat lorazepam een uitstekend middel is voor langdurige sedatie van intensive care patiënten: gemakkelijker stuurbaar dan midazolam en bovendien goedkoper.⁵⁹ Voor kortdurende sedatie van traumapatiënten bleek lorazepam even effectief doch goedkoper dan midazolam en propofol.⁶⁰

Ook voor lorazepam bestaat er een grote interindividuele variatie in de benodigde sedatie dosis: de oplaaddosis varieert tussen de 0,5-2 mg, en de onderhoudsdoseringen tussen de 0,01-0,1 mg/kg/uur.⁵⁷ Omdat de inwerkingstijd ongeveer 30 minuten bedraagt kan het, ingeval men snelle sedatie wil bereiken, nodig zijn om te beginnen met een dosis midazolam. Evenals diazepam is lorazepam slecht wateroplosbaar en wordt als vehiculum polyetylene glycol gebruikt voor intraveneuze toediening. Dit geeft bij infusie via een perifere vene kans op pijn en thromboflebitis. Daarnaast moeten bij cumulatieve doses theoretisch bedacht zijn op door het vehiculum geïnduceerde toxiciteit. De kans hierop is klein bij lorazepam, dat 5x krachtiger is dan diazepam, en dus minder polyetylene glycol belasting geeft om een zelfde sedatieniveau te bereiken.

Propofol

Propofol is een vetoplosbaar intraveneus anestheticum met sedatieve, anxiolytische, hypnotische, anterograad amnestische en anti-emetische eigenschappen bij gebruik in sub-anesthetische doses. Propofol geeft geen analgesie. De inwerking is snel (1-2 min.) en het herstel, na een eenmalige inspuiting of kortdurend infuus, is vlot (5-10 min.), dit als gevolg van snelle redistributie en metabolisatie (eliminatie halfwaardetijd 1-3 uur). Metabolisatie vindt voornamelijk plaats in de lever tot inactieve metabolieten die via de urine worden uitgescheiden. Waarschijnlijk tengevolge van fenol-metabolieten kan propofol een

groene verkleuring van de urine veroorzaken. Lever en nierziekten hebben geen invloed op de metabolisatie. Wel is bij oudere patiënten de klaring vertraagd, waarvoor de onderhoudsdosering dient te worden aangepast.⁶¹ Zelfs na een langdurige infuus accumuleert propofol nauwelijks en zijn patiënten na het stoppen binnen enkele uren wakker.⁶² Het herstel na landurige toediening is met propofol duidelijk sneller dan met midazolam.⁶³ In geval van kortdurende sedatie (minder dan 24 uur) zijn propofol en midazolam gelijkwaardig qua hersteltijd.^{54,64} Propofol heeft voorspelbare hemodynamische effecten met een 10-20% verlaging van de bloeddruk en vertraging van het hartritme.⁵³ Na een oplaaddosis propofol kan forse bloeddruk daling optreden, die sterker uitgesproken is dan bij midazolam.^{54,64} Zowel arteriële en veneuze dilatatie als een negatieve inotroop effect op het myocard spelen hierbij een rol.⁶⁵ Propofol veroorzaakt respiratoire depressie, vooral na een inductie dosis.⁶⁶ Het middel is onoplosbaar in water en is daarom opgelost in een 10% sojabonen vetemulsie. Hypertriglyceridemie is beschreven na langdurige toediening, zodat wordt aangeraden om in deze situatie de serum triglyceridenspiegel te controleren.⁶⁷ Acute pancreatitis bij langdurig propofolgebruik is echter zeldzaam.⁶⁸ De bijkomende calorïen door lipidetoediening veroorzaken een hogere CO₂ productie, hetgeen ondanks een toegenomen ademnoot-volume bij pulmonaal belaste patiënten kan leiden tot hypercapnie.⁶⁹ Met deze extra lipidenbelasting dient in de voedingsvoorschriften rekening te worden gehouden.⁷⁰ Met het sinds enkele jaren ter beschikking zijnde propofol 2% (in plaats van 1%) oplossing is de lipidenbelasting lager en deze oplossing valt aan te bevelen voor gebruik op de Intensive Care.⁷¹ De lipidenoplossing vormt een uitstekend medium voor bacteriegroei en een aantal potentieel levensbedrigende postoperatieve bacteriëmieën bleek gerelateerd aan propofol gebruik.⁷² Na ingebruikne-

ming mag propofol maximaal 12 uur in een perfusorspuit aanwezig blijven en dient hierna te worden weggegooid.

Propofol heeft nog meer potentiële bijwerkingen. Trekkingen, opisthotonus, dystonie en choreo-atiforme bewegingen zijn gerapporteerd, met name bij kinderen.⁷³ In de jaren negentig maakten diverse publicaties melding van ernstige metabole acidose, rhabdomyolyse, myoglobulinurie en nierfalen met fatale afloop bij kinderen en adolescenten behandeld met propofol sedatie op de Intensive Care.^{74,75} Recent werd dit zogenaamde propofol infusie syndroom ook bij volwassen patiënten beschreven.^{76,77} Cremer et al voerden een retrospectief cohort onderzoek uit bij 67 neurotrauma patiënten die langdurig geseedeerd werden met propofol. Zeven van de 67 patiënten ontwikkelden het propofol infusie syndroom met fatale afloop door irreversibel hartfalen. Er was een duidelijke relatie met de toegediende dosis propofol: alle 7 patiënten werden geseedeerd met meer dan 5 mg/kg/uur (gemiddeld 6,5 mg/kg/uur). De eerste tekenen van hartfalen traden op 24-48 uur na het starten van het propofol infuus. Zowel het gebruik van propofol als sedativum voor kinderen als het langdurig in hoge dosis toedienen van propofol aan volwassen patiënten dient dan ook ten stelligste te worden ontraden. Propofol als infuus kan gestart worden op 0,5 mg/kg/uur en snel opwaarts getitreerd worden met stappen van 0,5 mg/kg/uur om de 5-10 min. tot het gewenste effect bereikt wordt. In de regel zullen doses van 0,5-3,0 mg/kg/uur nodig zijn. In ieder geval dient nimmer een hogere dosis dan 4 mg/kg/uur te worden toegediend. Tolerantie ontwikkelen tijdens propofolgebruik is beschreven.⁷⁸

Aanbeveling 5 - niveau 2:
Midazolam of propofol zijn aan te bevelen voor kortdurende (< 24 uur) sedatie.

Aanbeveling 6 - niveau 2:
Lorazepam is aan te bevelen voor langer durende sedatie.

Antipsychotica

Verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties en delirium komen regelmatig voor bij patiënten op de Intensive Care. In het algemeen zullen voor de behandeling antipsychotica gebruikt worden als toevoeging aan sedativa en analgetica. Fenothiazinen, zoals chloorpromazine, worden nauwelijks meer toegepast op de Intensive Care omwille van anticholinerge en sterke blokkerende eigenschappen. Dit laatste kan tot uitgesproken bloeddruk daling leiden. Butyrofenonen, zoals haloperidol en droperidol, hebben een milde blokkerende werking, alhoewel droperidol ook aanzienlijke bloeddruk daling kan veroorzaken bij intraveneuze toediening.

Haloperidol is in vergelijking met droperidol minder sedatief en veroorzaakt minder cardiorespiratoire depressie.⁷⁹ Met name bij gelijktijdige behandeling met morfinomimetica kan een toestand van trance bereikt worden waarin de patiënt uiterlijk kalm en immobiel is, doch innerlijk angstig en onrustig kan zijn. De kans op deze complicatie kan verminderd worden door het middel te combineren met een benzodiazepine.⁷⁷ Het maximaal effect wordt bereikt na 30 - 60 minuten en de werkingsduur bedraagt 4 - 8 uur. De eliminatie halfwaardetijd is lang: 18 - 54 uur. De dosis nodig om agitatie te behandelen varieert sterk. Een van de mogelijke behandelingswijzen is 2,5 - 5 mg intraveneus iedere 30 minuten tot de patiënt rustig is.⁸⁰ Een continu infuus haloperidol is ook mogelijk doch de ervaring hiermee is beperkt.⁸¹ Haloperidol heeft als bijwerkingen extrapyramidale syndromen, het neurolept maligne syndroom en verlenging van het QT-interval met mogelijkheid van hartstilstand.

Aanbeveling 7 - niveau 2: Haloperidol is aan te bevelen als antipsychoticum voor de behandeling van de delirante, geagiteerde, niet-coöperatieve patiënt op de Intensive Care afdeling⁶.

Referenties

- 1 Weissman C, Kemper M. Stressing the critically ill patient : The cardiopulmonary and metabolic responses to an acute increase in oxygen consumption. *J Crit Care* 1993;8:100-8 (b).
- 2 Bion JF. Sedation and analgesia in the Intensive Care unit. *Hospital Update* 1988;2:1272-8 (c).
- 3 Merriman HM. The techniques used to sedate ventilated patients. *Intensive Care Med* 1981;7:217-24 (c).
- 4 Ritz R. Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intensive Care Med* 1991;17: S11-S14 (c).
- 5 Petty TL. Suspended life or extending death? Editorial. *Chest* 1998;114: 360-1 (c).
- 6 Shapiro B, Warren J, Ego A, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the Intensive Care unit: an executive summary. *Crit Care Med* 1995;23 :1596-1600 (d).
- 7 Chevron V, Ménard J-F, Richard J-C, et al. Unplanned extubation : risk factors ,of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med* 1998;26:1049-53 (c).
- 8 Daffurn K, Bishop GF, Hillman KM et al. Problems following discharge after Intensive Care. *Intensive Care Nurs* 1994;10:244-51 (c).
- 9 Mangano DT : Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-84 (c).
- 10 Davies MG, Hagen PO. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-35 (c).
- 11 Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, et al. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:1539-54 (c).
- 12 Buck ML, Blumer JL. Opioids and other analgesics. *Crit Care Clin* 1991;7:615-637 (c).
- 14 Brown CR, Moodie JE, Wild VM, et al. Comparison of intravenous ketorolac tromethamine en morphine sulfate in the treatment of post-operative pain. *Pharmacotherapy* 1990;16(suppl):116s-21s (b).
- 15 Brasseur L, Desjoux P, Guirmand F. Update on the pharmacologic approach to pain. *Therapy* 1999;54:111-6 (c).
- 16 Schuitmaker M, Anderson BJ, Holford NH, et al. Pharmacokinetics of paracetamol in adults after cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1999;27:615-22.
- 17 Berg KJ, Djoseland O, Gjellan A, Hundal O, et al. Acute effects of paracetamol on prostaglandin synthesis and renal function in normal man and in patients with renal failure. *Clin Nephrol*. 1990 Dec;34(6):255-62 (c).
- 18 Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jul;28 (1 Suppl 1): S3-6 (c).
- 19 Hayashi Y, Maze M. (2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108-18 (c).
- 20 Talke P, Richardson CA, Scheinin M. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997;85:1136-42 (c).
- 21 Tryba M, Kulka P, Zenz M. Sympathetic hyperactivity syndromes in ventilated patients. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive and Emergency Medicine*. 1993. Springer-Verlag, Berlin. 1993: 529-39 (d).
- 22 Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the Intensive Care unit. *Anaesthesia*. 1999;54:1136-42 (c).
- 23 Osbourne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: The role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J* 1986;292:1548-49 (c).
- 24 Hsu H, Hickey R, Forbes A. Morphine decreases peripheral vascular resistance and increases capacitance in man. *Anesthesiology* 1979;50:98-102 (c).
- 25 Willenkein R. Management of general anesthesia, in Miller R (ed): *Anesthesia*, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999 (d).
- 26 Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982;56:93 (b).
- 27 Cammarano WB, Drasner K, Katz JE. Pain control, sedation, and use of muscle relaxants, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. 2d ed. New York, McGraw-Hill, 1998 (d).
- 28 Shafer A, White PF, Schuttler J, et al. Use of a fentanyl infusion in the Intensive Care unit: Tolerance to its anesthetic effects. *Anesthesiology* 1983;59:245-8 (c).
- 29 Wagner BK, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Dec;33(6):426-53 (c).
- 30 Hamm D, Freedman B, Pellom G, et al. The maintenance of myocardial contractility by fentanyl during enflurane administration. *Anesthesiology* 1983;59: A86 (c).
- 31 Reitan J, Stengert K, Wymore M, et al. Central Vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1978;57:31-6 (c).
- 32 Flacke J, David L, Flacke W, et al. Effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. *Anesth Analg* 1985;64:1054-59 (c).
- 33 Freye E. Postoperative pain treatment. *Anaesthesiol Reanim* 1991;16:379-92 (c).
- 34 Kroll W, List WF. Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient? *Anaesthesist*. 1992;41:271-5 (c).
- 35 Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N, et al. The use of remifentanyl in critically ill patients. Clinical findings and early experience. *Anaesthesist* 1999;48:625-8 (c).
- 36 Prielipp RC, Coursin DB, Wood KE, et al. Complications associated with sedative and neuromuscular blocking drugs in critically ill patients. *Crit Care Clin* 1995;11:983-1003 (c).
- 38 Christensen BV, Thunedborg LP. Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/1997. *Intensive Care Med* 1999;25:186-91 (c).
- 39 Burns AM, Shelly MP, Park GR. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992;43:507-15(c).
- 40 Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114: 541-8 (b).
- 41 Brook AD, Ahrens TS, Schaff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27: 2609-15 (a).
- 42 Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342 :1471-7 (a).
- 43 Halloran T, Pohlman AS. Managing sedation in the critically ill patient. *Crit Care Nurse* 1995;15 (suppl 4):1-14 (c).
- 44 Jones J, Hoggart B, Withey J, et al. What the patients say: a study of reactions to an Intensive Care unit. *Intensive Care Med* 1979;5:89-92 (c).
- 45 Campbell IT, Minors DS, Waterhouse JM. Are circadian rhythms important in Intensive Care? *Intensive Care Nurs* 1986;1:144-50 (c).
- 46 Albarran JW. A review of communication with intubated patients and those with tracheostomies within an Intensive Care environment. *Intensive Care Nurs* 1991;7:179-86 (c).
- 47 Goodman & Gillman's pharmacological basis of therapeutics. 9th ed/ Hardman ed./1996 (d).
- 48 Allonen H, Ziegler G, Kloitz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:635-61(c).
- 49 Oldenhof H, De Jong M, Steenhoek A, et al. Clinical pharmacokinetics of midazolam in Intensive Care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:263-9 (c).
- 50 Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145-7 (c).
- 51 Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996;77:32-49 (c).
- 52 Reves JG, Kissin I, Fournier S. Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology* 1984;60:517-8 (c).
- 53 Ronan KP, Gallagher TJ, George B, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in Intensive Care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23:286-93 (a).
- 54 Higgins TL, Yared JP, Estafanous FG, et al. Propofol versus midazolam for Intensive Care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1994;22:1415-23 (a).
- 55 Gelb A, Southorn P, Rehder K, et al. Sedation and respiration mechanisms in man. *Br J Anaesth* 1983;55:809-15 (c).
- 56 Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, et al. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol* 1991;8:21-7 (c).
- 57 Hansson Ph, Clemessy JL, Baud FJ. Withdrawal syndrome following midazolam sedation. *Intensive Care Med* 1995;21:190-4 (c).
- 58 Greenblatt D. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:89-105 (c).
- 59 Deppe SA, Sipperly ME, Sargent AI, et al. Intravenous lorazepam as an amnestic and anxiolytic agent in the Intensive Care unit: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22:1248-52 (c).
- 60 Swart EL, van Schijndel RJ, van Loenen AC, Thijs LG. Continuous infusion of lorazepam versus midazolam in patients in the Intensive Care unit: sedation with lorazepam is easier to manage and is more cost-effective. *Crit Care Med*. 1999;27:1461-5 (a).
- 61 McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, et al. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 1999;27:2454-8 (a).
- 62 White PF. Propofol : pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Sem Anesth* 1988;7:4-20 (c).
- 63 Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, et al. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery, and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988;60:3-9 (c).
- 64 Carrasco G, Molina R, Costa J, et al. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients: a cost benefit analysis. *Chest* 1993;103:557-64 (a).
- 65 Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, et al. The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 1990;16: 312-6 (a).
- 66 Claeys M, Gept E, Camu F. Hemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988;60:3-9 (c).
- 67 Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1987;59:1497-1503 (c).
- 68 Gottardis M, Khunl-Brady KS, Koller W, et al. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth* 1989;62:393-6 (c).
- 69 Metkus AD, Trabuisky PP, Schlobohm RS, et al. A firefighter with pancreatitis. *Lancet* 1996;348:1702 (c).
- 70 Valente JF, Anderson GL, Branson RD, et al. Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med* 1994;22:710-712 (c).
- 71 Lowrey TS, Dunlap AW, Brown RO, Dickerson RN, Kudsk KA. Pharmacologic influence on nutrition support therapy: use of propofol in a patient receiving combined enteral and parenteral nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 1996;11:147-9 (c).
- 72 McLeod G, Dick J, Wallis C. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med* 1997;25:1976-81 (c).
- 73 Bennett SM, McNeil MM, Bland MA, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147-54 (c).
- 74 Sneyd J. Excitatory events associated with propofol: a review. *Royal Society of Med* 1992;85:289-91 (c).
- 75 Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9 (c).
- 76 Hatch DJ. Propofol infusion syndrome in children. *Lancet* 1999;353:1117-8 (c).
- 77 Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000: 28:3071-74 (c).
- 78 Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, AMGA de Smet, CJ Kalkman. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001 : 357 : 117 (b)
- 79 Buckley PM. Propofol in patients needing long-term sedation in Intensive Care: an assessment of the development of tolerance. *Intensive Care Med* 1997;23:969-74 (c).
- 80 Dobb G. Intravenous sedative agents. *Current Opinion in Critical Care* 1999;5:251-6 (d).
- 81 Fish DN. Treatment of delirium in the critically ill patient. *Clin Pharm* 1991;10:456-66 (c).
- 82 Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994;22:433-40 (c).

Voor de NVIC protocollencommissie

F.T.F Snellen, anesthesioloog-intensivist

Isala Klinieken, Locatie Weezenlanden

Maatschap Thoraxanesthesiologie & Intensive Care

Groot Wezenland 20

8011 JW Zwolle

Email bch2tim@worldonline.nl