

Diplomarbeit

Effekte der Langzeitgabe von Opioiden auf der ICU

eingereicht von

Margareta Theresa Heinle

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling

und

Dr.med.univ. Larissa Halb, BSc.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.11.2016

Margareta Theresa Heinle eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich meinen Diplomarbeitsbetreuern, Herrn Prof. Sandner-Kiesling und Frau Dr. Halb, für ihre Zeit und Bemühungen danken.

Danke auch an meine Eltern, die mir mein Studium und die schöne Zeit in Graz erst ermöglicht haben.

Und danke Max, ohne dich wäre ich vermutlich durchgedreht.

Zusammenfassung

Einleitung: PatientInnen auf der Intensivstation erhalten oft über lange Zeit hohe Dosen an Analgetika und Sedativa. Warum benötigen ehemals langzeitsedierte PatientInnen bei Folgeeingriffen immer mehr Opiode? Um bessere Kenntnisse hierüber gewinnen zu können, ist eine Betrachtung der verschiedenen Effekte der Opioidtherapie als sinnvoll zu erachten. Nur wenn ein Überblick über die Effekte der Langzeitgabe von Opioiden geschaffen werden kann, kann auch im Zuge weiterer wissenschaftlicher Forschung ein Kenntnissgewinn über die Ursächlichkeit der Dosissteigerung erzielt werden.

Methodik: Es wurde eine Literatursuche zu den keywords Tolerance, Withdrawal, Weaning, Dependence, Hyperalgesia in Pubmed, embase und ISI durchgeführt.

Resultate: Es fanden sich 1519 Publikationen ohne Duplikate. Nach Ausschluss irrelevanter Literatur blieben 70 Publikationen. Von diesen waren 7 randomisierte Studien.

Diskussion: Der Forschungsfokus fokussiert sich auf Toleranzentwicklung, Weaning und die Entwicklung von Entzugssyndromen.

Conclusio: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Definitionen und Bedingungen der Studien zu uneinheitlich sind und sie deshalb zu unterschiedliche Ergebnisse liefern, um konkrete Schlüsse zu ziehen. Weitere prospektive Studien sind nötig, auch bei Wiederaufnahmen und Operationen von ehemals langzeitsedierten PatientInnen, um diese Themen genauer zu untersuchen. Opiode sollten nach längerdauernder Gabe nur langsam reduziert werden und vermutlich kommt es bei der gemeinsamen Gabe von Sufentanil und Midazolam zu einer vermehrten Toleranzentwicklung.

Abstract

Introduction: Patients in the ICU oftentimes receive high doses of analgesics and sedatives for a long time. Why do former long-time sedated patients need higher opioid doses when they have surgery? To get a better understanding and knowledge about that you need to consider different effects of opioid therapy. Only when you have created an overview of all the effects of long-time administration of opioids, scientific research can acquire knowledge about the causation of opioid dose escalation.

Methods: We did a review of the literature concerning the keywords tolerance, withdrawal, weaning, dependence, hyperalgesia in pubmed, embase and ISI.

Results: We found 1519 publications excluding duplicates. After excluding irrelevant literature 70 papers were left. Of these were 7 randomized studies.

Discussion: The research seems to focus on development of tolerance and withdrawal and weaning.

Conclusion: In summary we have to say that the definitions and terms of the different studies varied too much to actually be compared with each other and draw precise conclusions. More prospective studies are necessary, also with former long-term sedated patients that come back for a surgery or ICU stay. Opioids should be tapered slowly after long-term administration and it seems that administering Sufentanil and Midazolam together promotes the development of tolerance.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	3
2.1 Analgosedierung in der ICU	3
2.1.1 Zielsetzung	3
2.1.2 Medikamente	3
2.1.3 Scoringsysteme	6
2.1.4 Definition Langzeit	9
2.2 Begriffsdefinitionen und Pathophysiologie	10
2.2.1 Kontext-sensitive Halbwertszeit	10
2.2.2 Weaning	11
2.2.3 Toleranz	14
2.2.4 Hyperalgesie	16
2.2.5 Abhängigkeit/Pseudoabhängigkeit	20
2.2.6 Withdrawal	21
3 Spezieller Teil	23
3.1 Methodik	23
3.2 Resultate	24
3.2.1 Tabellarische Darstellung der Studien	26

3.2.2	RCT	29
3.2.3	Nach Themen	32
3.3	Diskussion	43
3.4	Conclusio	49
4	Literaturverzeichnis	50

Abkürzungen

AF	Atemfrequenz
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
HF	Herzfrequenz
ICU	Intensive Care Unit
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PI	Pain Intensity
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Riva-Rocci = Blutdruck
RSBI	Rapid Shallow Breathing Index
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAS	Sedation Agitation Scale
VT	Tidalvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kontext-sensitive Halbwertszeiten einiger Opiode übernommen von Albrecht (19).....	10
Abbildung 2: Kriterien für die Bereitschaft zum Weaning übernommen von Schonhofer (20).....	11
Abbildung 3: Schema beim nicht-prolongiertem Weaning übernommen von Schonhofer (20).....	12
Abbildung 4: Methoden der Reduktion der Beatmungsunterstützung übernommen von Schonhofer (20).....	14
Abbildung 5: Dosis-Wirkungskurve bei Toleranz übernommen von Koppert (21)	15
Abbildung 6: Reizempfindungskurve bei Hyperalgesie übernommen von Koppert (21).....	17
Abbildung 7: Suchtpotentiale von Opioiden übernommen von Freye (5)	21
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Selektion der Publikationen.....	25
Abbildung 9: mittlere Infusionsraten der verabreichten Opiode von Breen et al. (33).....	33
Abbildung 10: mittlere Sufentanil Infusionsraten von Hofbauer (41).....	34
Abbildung 11: Withdrawal Intensitäten der PatientInnen der Studie von Korak-Leiter et al. (34)	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilungsdichte der Opioidrezeptoren übernommen von Thiel (7).....	5
Tabelle 2: Pharmakologische Daten von typischen Opioiden übernommen von Schulte am Esch (3).....	6
Tabelle 3: Punktesystem zur Erfassung des Schmerzlevels: Behavioral Pain Scale übernommen von Payen (8).....	7
Tabelle 4: System zur Erfassung des Sedierungsgrades: Ramsay-Skala übernommen von Striebel (1).....	8
Tabelle 5: System zur Erfassung des Sedierungsgrades: Richmond Agitation-Sedation Scale übernommen von Ely et al. (10).....	8
Tabelle 6: System zur Erfassung des Sedierungsgrades: Sedation-Agitation-Scale übernommen von Riker (11).....	9
Tabelle 7: Unterscheidungsmerkmale zwischen Toleranz und Hyperalgesie übernommen von Mitra (28).....	19
Tabelle 8: Übersicht und Aufschlüsselung der gefundenen RCTs zur Langzeitgabe von Opioiden auf der Intensivstation nach Anzahl der PatientInnen, verwendeten Medikamenten, Infusionsraten, Sedierungsscores, Art der PatientInnen, Infusionsdauer, Signifikanzniveau und Art der untersuchten keywords zur einfacheren Vergleichbarkeit.....	26
Tabelle 9: Übersicht und Aufschlüsselung der gefundenen Observational Studies zur Langzeitgabe von Opioiden auf der Intensivstation nach Anzahl der PatientInnen, verwendeten Medikamenten, Infusionsraten, Sedierungsscores, Art der PatientInnen, Infusionsdauer, Signifikanzniveau und Art der untersuchten keywords zur einfacheren Vergleichbarkeit.....	27
Tabelle 10: Withdrawal Intensitäts Berechnung nach Korak-Leiter et al. (34).....	38
Tabelle 11: Zeichen und Symptome von Opioid und/oder Benzodiazepin Entzug übernommen von Cammarano (39).....	40
Tabelle 12: Grading System zum Withdrawal übernommen von Brown et al. (38)41	

1 Einleitung

Auf der Intensivstation befinden sich zumeist PatientInnen, welche ein schwerwiegendes und zumeist auch komplexes Krankheitsbild aufweisen. In Folge dessen bedarf es einer intensiven Betreuung. Der Komplexität der Krankheiten geschuldet ist eine kurzfristige Genesung in den meisten Fällen nicht zu erwarten. Aus diesem Grund bedarf es eines langfristigen Therapiekonzeptes. Hierbei sind, abgesehen von den akuten Nebenwirkungen der Einzeltherapien, vor allem auch die Begleiterscheinungen, die eine langandauernde Therapie mit sich bringt, zu beachten. PatientInnen auf der Intensivstation erhalten oft über lange Zeit hohe Dosen an Analgetika und Sedativa. Diese werden nicht nur benötigt, um Schmerzen zu reduzieren, sondern auch um die maschinelle Beatmung zu verbessern. Die am häufigsten genutzten Analgetika auf der Intensivstation sind Opioide. Die Gabe dieser bringt aber gewisse Risiken mit sich. Sie können, insbesondere bei längerdauernder Verabreichung, eine Toleranzentwicklung mit sich bringen, abhängig machen und beim Absetzen zu Entzugssymptomen führen. Aus diesem Grund ist auf der Intensivstation meist eine kontinuierliche Dosisanpassung bei Langzeit-Opioidegabe von Nöten.

Bei einem Anästhesiekongress kam die Frage auf, warum diese PatientInnen bei Folgeeingriffen immer mehr Opioide benötigen. Keiner der Anwesenden konnte diese Frage adäquat beantworten. Zwar ist es Teil des geläufigen Wissenstandes, dass Opioide eine Toleranz hervorrufen können und auch eine Gefahr der Abhängigkeit besteht, aber es gibt wenig konkretes Wissen über die Effekte einer Langzeitgabe bei IntensivpatientInnen. Um bessere Kenntnisse hierüber gewinnen zu können, ist eine Betrachtung der verschiedenen Effekte der Opioidtherapie als sinnvoll zu erachten. Nur wenn ein Überblick über die Effekte der Langzeitgabe von Opioiden geschaffen werden kann, kann auch im Zuge weiterer wissenschaftlicher Forschung ein Kenntnisgewinn über die Ursächlichkeit der Dosissteigerung erzielt werden. Wie verhält es sich weiters, wenn so eine Langzeitgabe gestoppt wird? Sind solche PatientInnen dann abhängig, bekommen sie Entzugssymptome? Außerdem wäre es interessant zu wissen, wie lange dieser erhöhte Bedarf an Opioiden anhält. Verhält es sich immer noch gleich, wenn nach Jahren zu Beispiel eine Operation nötig ist? Welche Faktoren spielen eine Rolle, die Dauer und Dosis des Opioids, eventuelle Zusatzmedikation, Alter und Geschlecht, oder vielleicht auch die Schwere der Erkrankung?

In dieser Arbeit wird versucht auf diese Fragen eine Antwort zu finden und den aktuellen Stand der Wissenschaft zu analysieren. Hätte man ein umfassendes Wissen über die Effekte einer Langzeitgabe von Opioiden bei PatientInnen auf einer Intensivstation, könnte man die Behandlung eventuell adaptieren und so eben diese Effekte minimieren oder sogar verhindern. Es sollen Informationen über die Häufigkeit von Toleranz, Dependence, Hyperalgesie und Withdrawal gesammelt werden im Hinblick auf die Langzeitopioidgabe und was passiert, wenn diese PatientInnen wieder behandelt werden müssen.

In dieser Diplomarbeit wird nun im folgenden Kapitel die Analgosedierung auf der ICU im Allgemeinen besprochen und hierdurch, unter anderem durch Begriffsdefinitionen, eine Basis für die explizite Auseinandersetzung mit den oben genannten Effekten im Hinblick auf die Langzeitsedierung geschaffen. Dieser Thematik widmet sich schließlich der spezielle Teil der Arbeit, welcher den aktuellen Forschungsstand hierzu aufarbeitet. Zuletzt wird sich in der Diskussion kritisch mit diesem Forschungsstand auseinandergesetzt und der Versuch unternommen eine Antwort auf die Fragestellung zu geben.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Analgosedierung in der ICU

2.1.1 Zielsetzung

Die Ziele der Analgosedierung beinhalten:

- Analgesie
Zur Vermeidung von Stressreaktionen (1), Therapie Schmerzen des Grundleidens und der interventionsbedingten Schmerzen (2)
- Anxiolyse
Abwehr von Angstzuständen
- Amnesie
Da ein Intensivaufenthalt eine hohe psychische Belastung darstellt
- Sedierung
- Vegetative Abschirmung
- Reduktion des O₂-Verbrauchs
- Adaptation an den Respirator (3)

Die PatientInnen sollten wenn möglich nicht zu tief sediert werden, da sonst die Möglichkeit der neurologischen Beurteilbarkeit, der Kooperation und auch der Spontanatmung genommen wird. Diese ist aber wichtig, um das Risiko zur Entstehung von Atelektasen in den dorsobasalen Lungenabschnitten zu reduzieren. (1, 3) Außerdem erhöht eine tiefe Sedierung die Mortalität sowie die Dauer von Beatmung, Intensiv- und Krankenhausaufenthalt. (4)

2.1.2 Medikamente

Für eine Analgosedierung kann keine bestimmte Medikamentenkombination empfohlen werden. Je nach Patient und Indikation muss immer individuell überlegt werden, da kein Medikament bzw. keine Medikamentenkombination die folgenden Anforderungen gänzlich erfüllen:

- Große therapeutische Breite, geringe Beeinträchtigung von Herz, Kreislauf, Atmung
- Keine Akkumulation, keine aktiven Metabolite
- Keine Entzugserscheinungen nach dem Absetzen, keine Toleranz- oder Suchtentwicklung

- Keine Beeinträchtigung endokrinologischer Regelkreise
- Keine Immunsuppression
- Effektive Sedierung, schneller Wirkungseintritt und kurze Wirkdauer
- Gute Steuerbarkeit, d.h. einfach in der Anwendung und gut zu titrieren (3)

Zur Analgosedierung in der ICU wird eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt. Um bei langfristiger Gabe einen möglichst konstanten Wirkspiegel beizubehalten, ist die kontinuierliche intravenöse Gabe die am besten geeignete Möglichkeit. (5)

Im Folgenden eine Auflistung typischer Medikamente:

- Analgetika: Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil
- Benzodiazepine: Diazepam, Midazolam
- Neuroleptika: Haloperidol
- Hypnotika: Propofol
- α -Agonisten: Clonidin. (3)

Für eine Analgosedierung ist immer ein Opioid nötig und meist auch ein Sedativum. Ist abzusehen, dass die Analgosedierung längere Zeit dauern wird, verwendet man zur Sedierung eher ein Benzodiazepin, am häufigsten Midazolam, und bei kürzerer Dauer eher Propofol. Bei Midazolam besteht die Gefahr der Akkumulation durch aktive Metabolite. Deshalb sollte man eventuell eine bolusweise anstelle einer kontinuierlichen Verabreichung bevorzugen. (1, 4) 2006 wurde in ca. 92% der von Martin et al. Befragten deutschen ICUs Midazolam zur Sedierung >72 Stunden verwendet. (6) Ist das Risiko für ein Delir erhöht, kann optional zusätzlich noch Haloperidol oder Clonidin dazugegeben werden. (1) Insbesondere bei einer Sedierung >72 Stunden wird Clonidin eingesetzt, 53% im Vergleich zu 34% bei einer Sedierung <24 Stunden. (6) Das Opioid Sufentanil scheint derzeit das am besten geeignete Opioid zur Analgosedierung zu sein, Fentanyl wird zunehmend weniger verwendet. Sufentanil benötigt nicht immer eine zusätzliche Gabe von Sedativa, sondern wird auch als Monotherapie verwendet. Remifentanil wird empfohlen nur kürzer als 3 Tage zu verabreichen. Selten wird auch Ketamin verwendet. (1, 4)

2.1.2.1 Opioide

Da sich in dieser Arbeit auf die Substanzgruppe der Opioide fokussiert wurde, wird auf deren Wirkungsweise noch etwas genauer eingegangen.

Opioide wirken über eigene Rezeptoren, die Opioidrezeptoren, von denen es verschiedene Typen und Subtypen mit unterschiedlichen Wirkungen und Eigenschaften gibt. Die wichtigsten Rezeptoren sind der μ -, der κ - und der δ -Rezeptor. (7) Die Opioidrezeptoren sind transmembranöse G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Das G-Protein besteht aus drei Untereinheiten: α , β und γ . Nach Ligandenbindung an den Rezeptor wird über dieses G-Protein die Adenylatzyklase deaktiviert, dadurch kann im Zellinneren die Signalweiterleitung beginnen. GDP wird in GTP umgewandelt. Daraufhin löst sich das G-Protein vom Rezeptor. Nun trennt sich die α -Untereinheit von der β/γ -Einheit, um direkt an den Effektor zu binden, es kommt zur Aktivierung von spannungsabhängigen K^+ -Kanälen (\rightarrow Hyperpolarisation) und zur Hemmung von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen. Hierdurch kann die Zelle nicht mehr depolarisiert werden, wenn ein Reiz eintreffen würde und es können keine Transmitter im synaptischen Spalt freigesetzt werden, die Bildung von cAMP aus ATP wird gehemmt und somit ist die Schmerzweiterleitung unterbrochen. (5)

Die Verteilung der Opioidrezeptoren im ZNS sind in Tabelle 1 dargestellt. Durch Bindung an den μ -Rezeptor wird eine supraspinale (μ_1), spinale (μ_2) und periphere Analgesie vermittelt. Die weiteren Wirkungen beinhalten die Atemdepression (μ_2), antitussive Wirkung, Thoraxrigidität, Bradykardie, Hypotonie, Miosis, Obstipation, Euphorie (μ_2) und Abhängigkeit. Durch den κ -Rezeptor wird eine supraspinale und spinale Analgesie, eine Sedierung und Dysphorie erzeugt. Über den δ -Rezeptor wird die stressinduzierte Analgesie, die endokrine Regulation und die Modulation μ -vermittelter Effekte beeinflusst. Die oben genannten Opioide, die zur Analgosedierung verwendet werden, sind reine Agonisten mit einer hohen Affinität zum μ -Rezeptor, niedriger Affinität zum κ -Rezeptor und sehr niedriger Affinität zum δ -Rezeptor. (7)

Tabelle 1: Verteilungsdichte der Opioidrezeptoren übernommen von Thiel (7)

	μ -Rezeptor	κ -Rezeptor	δ -Rezeptor
Kortex	++	+++	+
limbisches System u. Thalamus	+++	++	+
Hirnstamm u. Rückenmark	+++	++	+

Die verschiedenen Opiode unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und haben deshalb auch unterschiedliche Einsatzgebiete, in denen sie bevorzugt angewandt werden.

Morphin wird in Deutschland kaum noch eingesetzt, da häufig unerwünschte Wirkungen wie Histaminfreisetzung oder Akkumulation auftreten. (4)

Fentanyl wird immer weniger zur Analgosedierung verwendet. In einer Umfrage von Martin et al. wurde 2002 bei einer Dauer von >72 Stunden zu ca. 65% Fentanyl verabreicht, 2006 nur noch zu ca. 54%. (6)

Alfentanil wird nur in Ausnahmefällen zur Langzeit-Analgosedierung verwendet, da die Gefahr der Kumulation bei kontinuierlicher Gabe besteht. (4)

Sufentanil wird immer mehr verwendet. Wie in Tabelle 2 zu sehen hat es die höchste Potenz der derzeit üblichen Opiode. Weitere Vorteile sind die bessere Abschirmung gegen Stress und die bessere hämodynamische Stabilität im Vergleich zu Fentanyl. Zusätzlich ist die Gefahr der Kumulation bei längerfristiger Zufuhr von Sufentanil gegenüber Fentanyl geringer. (1)

Die Halbwertszeit von Remifentanil ist wie in Tabelle 2 sichtbar deutlich kürzer, als bei den anderen Wirkstoffen. Durch die gute Steuerbarkeit ist es gut geeignet für multimorbide Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz. (4)

Tabelle 2: Pharmakologische Daten von typischen Opioiden übernommen von Schulte am Esch (3)

	Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil	Remifentanil
Wirkungsmaximum [min]	4-5	1	3	1
Wirkdauer [min]	20-30	15-20	30	2-3
Halbwertszeit [min]	220	70-100	165	3-4
Analgetische Potenz (Morphin = 1)	125	30	1000	450-900

2.1.3 Scoringsysteme

2.1.3.1 Schmerzskalen

Laut S3-Leitlinie ist die verlässlichste Methode der Schmerzmessung die Beurteilung durch den Patienten selbst. Zur Erfassung stehen drei Skalen zur

Verfügung: numerisch (NRS-V), verbal (VRS) oder visuell (VAS), wobei die NRS-V am besten geeignet ist. Die möglichen Werte gehen je nach Schmerzintensität von 0 bis 10, wobei 1 leichteste und 10 stärkste Schmerzen bedeuten. Ein Handlungsbedarf besteht bei Werten größer als 4, wobei natürlich der individuelle Wunsch des Patienten berücksichtigt werden muss. (4)

Ist der Patient nicht in der Lage sich zu artikulieren, müssen Fremdeinschätzungsskalen herangezogen werden, zum Beispiel der Behavioral Pain Scale (BPS), der BPS-non intubated (BPS-NI) oder das Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). Hierbei werden abhängig vom Patienten verschiedene Schmerzindikatoren berücksichtigt, wie zum Beispiel der Gesichtsausdruck, schmerzassoziierte Laute, Blutdruck, Atemfrequenz oder die Schweißsekretion. Zusätzlich zur Fremdeinschätzung können apparative Messverfahren, wie die Messung des Hautwiderstandes oder das BIS Monitoring, herangezogen werden. (4)

Tabelle 3: Punktesystem zur Erfassung des Schmerzlevels: Behavioral Pain Scale übernommen von Payen (8)

Item	Description	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened (e.g., brow lowering)	2
	Fully tightened (e.g., eyelid closing)	3
	Grimacing	4
Upper limbs	No movement	1
	Partially bent	2
	Fully bent with finger flexion	3
	Permanently retracted	4
Compliance with ventilation	Tolerating movement	1
	Coughing but tolerating ventilation for most of the time	2
	Fighting ventilator	3
	Unable to control ventilation	4

Beim BPS-NI ist das Kriterium bezüglich der Adaptation an die Beatmung durch Schmerzlaute ersetzt. Beim BPS und beim BPS-NI ist ein Wert <6 anzustreben. (2)

Außerdem gibt es den Pain Intensity Score (PI), welcher 6 Werte umfasst, wobei 1 „keine Schmerzen“ und 6 „die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“ bedeutet. (9)

2.1.3.2 Sedierungsskalen

Der Sedierungsgrad wird üblicherweise mittels Ramsay- oder RASS-Skala gemessen. Dieser sollte mehrmals täglich erfasst werden, um eine Dosisanpassung der Medikation zu ermöglichen. (3)

Tabelle 4: System zur Erfassung des Sedierungsgrades: Ramsay-Skala übernommen von Striebel (1)

Sedierungsstufe	Sedierungsgrad	Reaktionen
0	wach	voll orientiert
1	unzureichend	Halbwach, ängstlich, agitiert, unruhig
2	erwünscht	Sediert, kooperativ, orientiert, ruhig, toleriert Beatmung
3	erwünscht	Sediert, schlafend, angemessene lebhafte Reaktion nach leichter Stimulation
4	nachts erwünscht	Tief sediert, schlafend, nach Stimulation träge Reaktion
5	tief	Nur auf schmerzhaftes Stimulation verlangsamte Reaktion
6	zu tief	Nach Stimulation keine Reaktion, Koma

Bei modernen Beatmungsformen, bei denen auch Spontanatmung möglich ist, ist der Ramsay Zielwert üblicherweise 2 bis 3. (1)

Tabelle 5: System zur Erfassung des Sedierungsgrades: Richmond Agitation-Sedation Scale übernommen von Ely et al. (10)

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement, fights ventilator
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye opening/eye contact) to voice (>10 seconds)
-2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to voice (<10 seconds)
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to voice (but no eye contact)
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Laut S3-Leitlinie ist der RASS der Goldstandard zum Monitoring des Sedierungsgrades. Auf der Intensivstation ist normalerweise ein RASS-Wert von 0 oder -1 das Ziel. (4) Tiefere Sedierungen sollten nur bei entsprechender Indikation

durchgeführt werden, wie zum Beispiel drohende Hypoxie zur O₂-Verbrauchssenkung oder Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung. (3) Ein täglicher Aufwachversuch sollte bei Patienten mit RASS ≤ -2 durchgeführt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Bei leichteren Sedierungen mit protokollbasiertem Sedierungsregime gibt es derzeit keine Evidenz für einen täglichen Aufwachversuch. (4)

Der Sedation-Agitation Scale (SAS) umfasst, wie der Ramsay Sedation Score, 7 Werte aber diese gehen von 1 bis 7 und zwar auch in inverser Bedeutung, wie in Tabelle 6 sichtbar. (11) In Österreich wird, im Gegensatz zum sonst üblichen RASS, fast ausschließlich der SAS verwendet, da er vorgeschriebener Teil der Intensivdokumentation ist.

Tabelle 6: System zur Erfassung des Sedierungsgrades: Sedation-Agitation-Scale übernommen von Riker (11)

7	Dangerous agitation
6	Very agitated
5	Agitated
4	Calm and cooperative
3	Sedated
2	Very sedated
1	Unarousable

2.1.4 Definition Langzeit

Die S3-Leitlinie 2015 spricht von Langzeitsedierung ab einer Dauer von über 72 Stunden. (4) Auch einige andere AutorInnen verwenden diese Definition von Langzeit. (12, 13) Allerdings definierte beispielsweise ein Cochrane Review über Alpha-2 Agonisten zur Sedierung Langzeit als über 24 Stunden (14). Eine Studie, die iatrogene Opioidabhängigkeit bei Kindern untersuchte, bezog alle PatientInnen, die länger als 7 Tage intravenös Opiode erhalten hatten, mit ein. (15)

Wir entschlossen uns die erste Definition zu übernehmen, da es scheint, dass sie überwiegend verwendet wird.

2.2 Begriffsdefinitionen und Pathophysiologie

2.2.1 Kontext-sensitive Halbwertszeit

Die Halbwertszeit beschreibt die Zeitdauer, welche nötig ist, um die Konzentration einer Substanz nach einmaliger Gabe um die Hälfte zu reduzieren. Da nach längerdauernder Gabe dieser Parameter unzureichend ist, wurde der Begriff der kontext-sensitiven Halbwertszeit eingeführt, welcher von Hughes et al. geprägt wurde. (16) Diese berücksichtigt die Dynamik, die durch eine wiederholte Verabreichung entsteht. (17) Wie in Abbildung 1 sichtbar, stellt sie die Zeit, in der die Plasmakonzentration nach Beendigung der Infusion um die Hälfte reduziert ist, ins Verhältnis zur Infusionsdauer. Bei den meisten Wirkstoffen nimmt diese Zeit bei längerer Infusionsdauer zu. Auch wenn die kontext-sensitive Halbwertszeit schon besser geeignet ist eine längerdauernde Verabreichung zu beschreiben, hat auch sie Grenzen. Die Zeit, die es braucht, dass PatientInnen klinisch ein Abnehmen der Medikamentwirkung zeigen, muss nicht zwangsläufig mit dem 50%-igen Abfall der Plasmakonzentration korrelieren. (18)

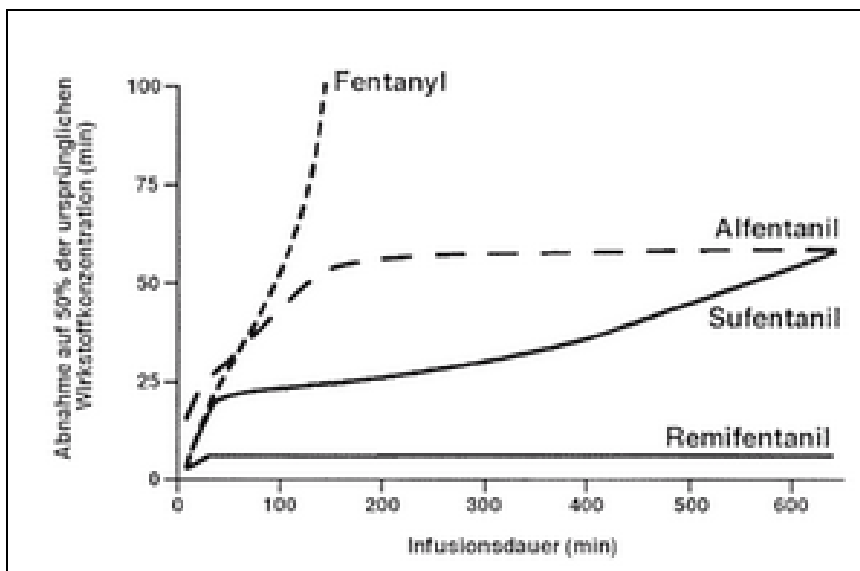


Abbildung 1: Kontext-sensitive Halbwertszeiten einiger Opiode übernommen von Albrecht (19)

Wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, unterscheiden sich die kontext-sensitiven Halbwertszeiten der Medikamente deutlich. Hier ist erkennbar, wieso Fentanyl zur Langzeitanalgesedierung immer weniger verwendet wird. Bei einer Infusionsdauer von 100 Minuten dauert es etwa noch einmal genauso lang, bis die Plasmakonzentration um die Hälfte abgesunken ist. Remifentanil weist

diesbezüglich sehr positive Eigenschaften auf: die kontext-sensitive Halbwertszeit steigt mit längerer Infusionsdauer kaum an.

2.2.2 Weaning

Weaning heißt die Entwöhnung von PatientInnen von der maschinellen Beatmung. Bei ca. 20% der Langzeitbeatmeten tritt ein Problem beim Weaning auf. Man muss damit rechnen, dass das Weaning annähernd gleich lang dauert, wie die Zeit von Beginn der Beatmung bis Beginn der Entwöhnung. Generell sollte so früh wie möglich mit dem Weaningprozess begonnen werden, um die Komplikationen, die durch eine lange Beatmung entstehen können, möglichst gering zu halten. Grundvoraussetzungen für ein erfolgreiches Weaning sind ein ausreichender p_aO_2 , eine ausreichende Spontanatmung, ein ausgeglichener Säure-Base-Haushalt, eine afebrile Körpertemperatur und stabile Herzkreislaufverhältnisse. Der Weaningprozess ist bei nicht ansprechbaren weil sedierten PatientInnen schwieriger als bei Bewusstseinsklaren, aber man kann auch bewusstlose PatientInnen von der Beatmung entwöhnen. Man muss aber beachten, dass für die Extubation die Schutzreflexe wieder vorhanden sein müssen. (1) Die Sk2-Leitlinien von 2014 empfehlen einen RASS von 0 oder -1. (20) Die detaillierten Voraussetzungen für das Weaning sind in Abbildung 2 beschrieben:

Klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> - ausreichender Hustenstoß - keine exzessive Sekretion - Rückbildung der akuten Erkrankungsphase, die zur Intubation geführt hat - kein akuter Infekt 	
	klinische Stabilität	<ul style="list-style-type: none"> - kardiovaskulär - HF \leq 140/min - RR syst. 90 – 160 mmHg (keine oder nur geringfügige Katecholamingaben, z. B. Noradrenalin $<$ 0,2 μg/kg/min) - metabolisch (z. B. Ausschluss einer relevanten metabolischen Azidose, d. h. Base Exzess $<$ - 5 mval/l)
Objektive Kriterien	adäquate Oxygenierung	<ul style="list-style-type: none"> - $SaO_2 \geq 90\%$ bei $FiO_2 \leq 0,4$ (bei Vorliegen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz $>$ 85%) - oder $p_aO_2/FiO_2 >$ 150 mmHg - PEEP \leq 8 cmH₂O
	adäquate pulmonale Funktion	<ul style="list-style-type: none"> - AF \leq 35 /min - VT $>$ 5 ml/kg - AF/VT $<$ 105 (= RSBI) - keine signifikante respiratorische Azidose
	adäquate mentale Funktion	- keine Sedierung oder adäquate Funktion unter Sedierung (RASS 0 /-1)

Abbildung 2: Kriterien für die Bereitschaft zum Weaning übernommen von Schonhofer (20)

Es sollte beim Weaning immer der Tag-Nacht-Rhythmus beachtet werden, d.h. es empfiehlt sich immer tagsüber mit einem Entwöhnungsversuch zu beginnen. Es sollte immer nach einem Weaningprotokoll vorgegangen werden. Durch den

konsequenten Einsatz eines solchen Protokolls, wodurch beispielsweise täglich die Weaningbereitschaft der PatientInnen beurteilt wird, kann die Beatmungsdauer gesenkt und der Erfolg des Weaning erhöht werden. (1)

Während des Weaning müssen die PatientInnen streng überwacht werden. Man sollte besonders auf pathologische Atemmuster und Zeichen von Überanstrengung, wie Tachykardien, Unruhe, Kaltschweißigkeit oder Blässe achten. Auch die psychische „Abhängigkeit“ der Beatmung darf nicht vergessen werden und deshalb sollten die PatientInnen immer über die kommenden Schritte aufgeklärt und bei den ersten Entwöhnungsversuchen nicht allein gelassen werden. (1)

Bei unkompliziertem, d.h. nicht prolongiertem Weaning, kann man sich an folgendes Schema der Sk2-Leitlinie halten:

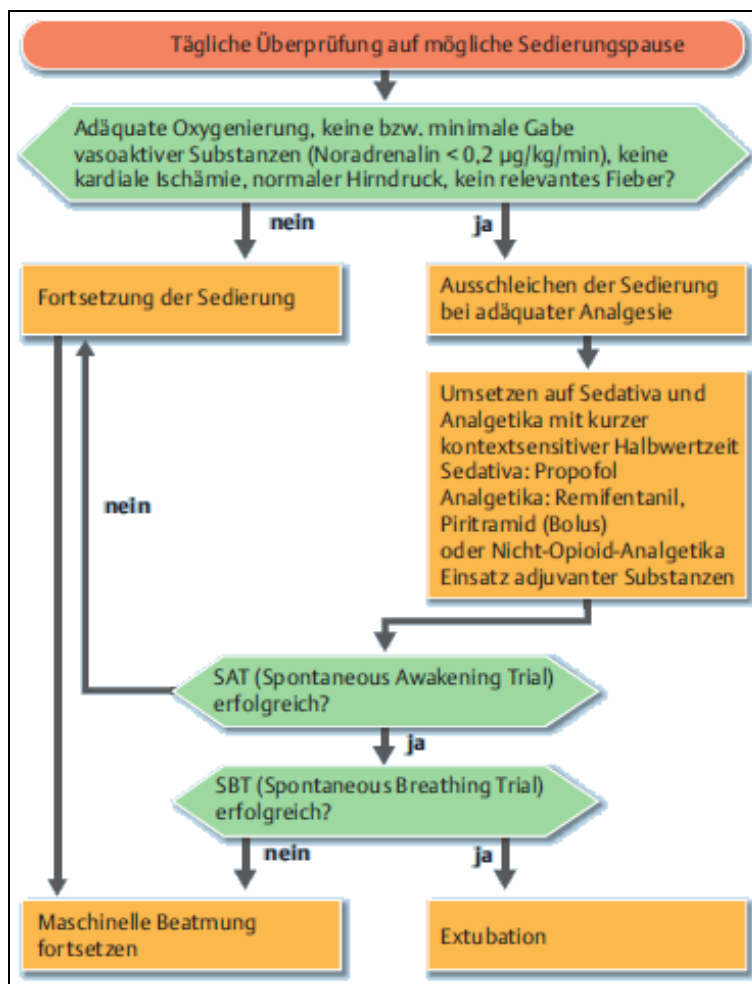


Abbildung 3: Schema beim nicht-prolongiertem Weaning übernommen von Schonhofer (20)

Der SAT ist die Unterbrechung der Sedierung mit einem Aufwachversuch. Dadurch sollen PatientInnen aufwachen, ohne Zeichen von Stress oder respiratorischer Erschöpfung zu zeigen. Der SAT ist erfolgreich, wenn dies für 30

Minuten nach Reduktion der Sedierung gelingt. Bei Erfolg, kann ein Spontanatmungsversuch (SBT) durchgeführt werden. (20)

Die PatientInnen sollten bei Entwöhnungsversuchen auf keinen Fall Schmerzen haben, d.h. die analgetische Komponente der Analgosedierung muss ausreichend sein. (1)

Spontanatmungsversuche sollten zu Beginn nur ca. 5-10 Minuten andauern. Wenn die PatientInnen damit problemlos zurechtkommen, kann man sie verlängern und die Pausen zwischen den Spontanatmungsversuchen verkürzen. Beachtet werden sollte, dass die Atemarbeit bei endotracheal intubierten PatientInnen durch die Länge und den kleineren Durchmesser des Tubus höher ist, als bei tracheostomierten PatientInnen. Deshalb kann es schneller zur Erschöpfung kommen. (1) Die Atemfrequenz beim SBT sollte unter 35/min sein. Am Ende eines Spontanatmungsversuches wird der RSBI bestimmt, um die muskuläre Erschöpfung zu analysieren. Optimalerweise liegt er unter 105/min/L. (20)

Durch die regelmäßige Überprüfung, ob eine Extubation schon möglich ist, soll die Selbstextubationsrate gesenkt werden. Sie liegt bei ca. 10-20%. Eine Reintubation erhöht die Mortalitätsrate. (3)

In der Weaningphase kann man verschiedene Beatmungsformen wählen. Es empfiehlt sich eine druckunterstützte Beatmung oder eine Spontanatmung. (3) Man kann die Beatmung stufenweise umstellen oder diskontinuierlich. Bei der schrittweisen Entwöhnung wird die Beatmung stufenweise von kontrolliert bis zur Spontanatmung angepasst. Beispielsweise wird zuerst der F_{iO_2} auf $\leq 0,5$ reduziert, dann die Medikation angepasst, um die Spontanatmung zu fördern. Man stellt anschließend erst auf eine kontrollierte/assistierte Beatmung (z.B. BIPAP) um, wobei der Anteil der maschinellen Beatmung weiter reduziert wird, bis auf einen druckunterstützte Spontanatmung (z.B. CPAP plus ASB) und schließlich auf eine reine Spontanatmung (z.B. CPAP) umgestellt werden kann. Für die Extubation sollte der $F_{iO_2} \leq 0,4$ sein und PEEP und Druckunterstützung nur noch 0,5 cm H_2O betragen. Außerdem sollte ein erfolgreicher Spontanatmungsversuch vorausgegangen und die Schutzreflexe vorhanden sein. (1)

Einige Methoden, wie man im Weaning die Beatmungsunterstützung reduzieren kann, sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt:

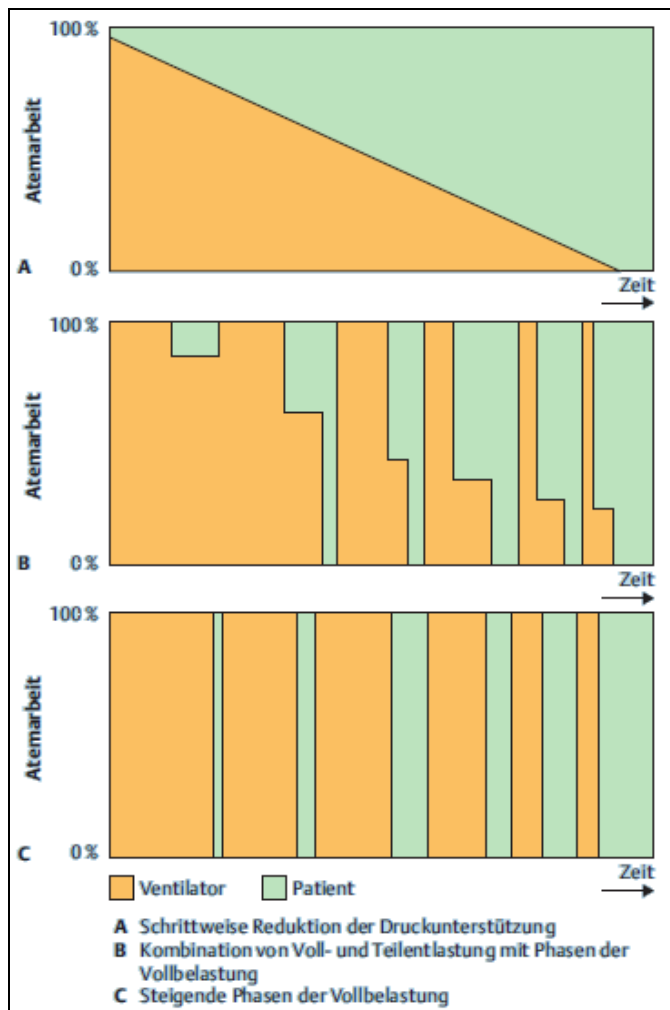


Abbildung 4: Methoden der Reduktion der Beatmungsunterstützung übernommen von Schonhofer (20)

Zwischen den Spontanatmungsphasen muss die Atemmuskulatur ausreichend Regenerationszeit haben und deshalb sollte keine dauerhaft vollentlastende Beatmung durchgeführt werden. (20)

2.2.3 Toleranz

Toleranz bedeutet, dass der gewünschte Effekt eines Medikaments bei längerer Gabe nachlässt, bzw. höhere Dosen zur Aufrechterhaltung des gleichen Effekts gegeben werden müssen. Wie in Abbildung 5 ersichtlich, kommt es bei einer Toleranzentwicklung zu einer Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungskurve, d.h. man braucht immer höhere Dosen, um die gleiche Wirkung zu erhalten. (21)

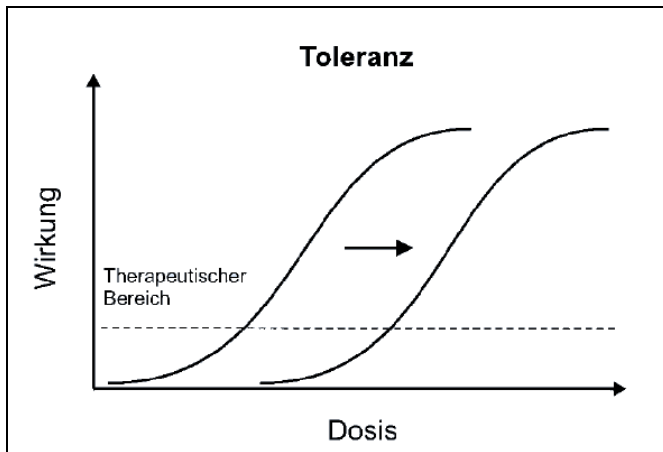


Abbildung 5: Dosis-Wirkungskurve bei Toleranz übernommen von Koppert (21)

Der Grund für diese Toleranzentwicklung bei Opioiden kann unterschiedliche Gründe haben. Zum einen kommt es zu einer Verminderung der körpereigenen Opioidrezeptoren, der Endorphine, andererseits kann sich auch die Kinetik am Opioidrezeptor verändern. (5)

Dazu zählen verschiedene Mechanismen:

- Desensitivierung des Rezeptors durch funktionelle Entkoppelung vom G-Protein
- Internalisierung des Rezeptors
- Down Regulation durch verminderte Synthese der α -Einheit des G-Proteins
- Verminderte Neubildung von Rezeptoren durch Hemmung der Genexprimierung
- Gesteigerte Phosphokinase-C-Aktivierung \rightarrow Up Regulation des NMDA-Rezeptors \rightarrow verstärkte Schmerzimpulse (5)

Es ist aber auch möglich, dass eine Opioidtoleranz nur vorgetäuscht wird, z.B. durch einen gesteigerten Abbau durch Enzyminduktion. Bei zusätzlicher Benzodiazepingabe wird diskutiert, ob diese möglicherweise die analgetische Wirkung der Opioidrezeptoren vermindern. (5)

Opioidrezeptoren mit hoher Affinität zum Rezeptor (beispielsweise Fentanyl oder Sufentanil) benötigen weniger Bindungsstellen, um eine ausreichende Analgesie zu bewirken. Dadurch sind mehr Bindungsstellen unbesetzt und eine klinisch relevante Toleranz wird sich später manifestieren. (5) Sufentanil benötigt in etwa 2% der Opioidrezeptoren für eine analgetische ED_{50} (5, 22), Morphin dagegen bis zu 15% mehr an besetzten Opioidrezeptoren. (5, 23) Eine hohe Affinität bedeutet auch, dass der Ligand besser in den Rezeptor passt, als einer mit niedrigerer Affinität

und dadurch führt eine höhere Affinität trotz ähnlicher intrinsischer Aktivität auch zu einer höheren Wirkung. (5, 24)

Ein Modell von Sadée et al. versucht die Entstehung von Toleranz und Sucht zu erklären. Es beschreibt Opioidrezeptoren in ihrer Aktivität, ruhend oder aktiviert. Bei Opioidnaiven sind die meisten in einem ruhendenden Zustand. Durch längerfristige Opioideinnahme werden immer mehr Opioidrezeptoren in den aktivierten Zustand gebracht. Dadurch sind weniger ruhende Rezeptoren frei und es wird mehr Opioid gebraucht, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Man kann von einer Toleranzentwicklung sprechen. Gibt man jetzt den Opioidantagonisten Naloxon, wirkt dieser an den aktivierten Rezeptoren (die jetzt mengenmäßig überwiegen) als inverser Agonist und es kommt zu Abstinenzsymptomen. (5)

Bei PatientInnen auf einer Intensivstation kann es zu einem erhöhten Metabolismus der Leber und zu Volumenverschiebungen kommen, wodurch die aktiven Substanzen, also beispielsweise verabreichte Medikamente, in den Extrazellulärraum umverteilt werden. Dadurch kommt es zu einer scheinbaren Toleranz, die aber im Gegensatz zur echten Toleranz eher zu Beginn einer Verabreichung auftritt. (25)

2.2.4 Hyperalgesie

Hyperalgesie bedeutet ein verstärktes Wahrnehmen von Schmerz auf vorher als nicht so schmerzhaft empfundene Reize. Primäre Hyperalgesie tritt nach einem Trauma (beispielsweise Verletzung oder Operation) im Wundgebiet auf, sekundäre unabhängig davon. (5)

Abbildung 6 beschreibt diese Linksverschiebung der Reizempfindungskurve, die Reizstärke ist bei gleicher Schmerzempfindung niedriger. Im Extremfall, wenn ein Reiz, der vorher nicht schmerzhaft war, nun als schmerzhaft empfunden wird, spricht man von Allodynie. (21)

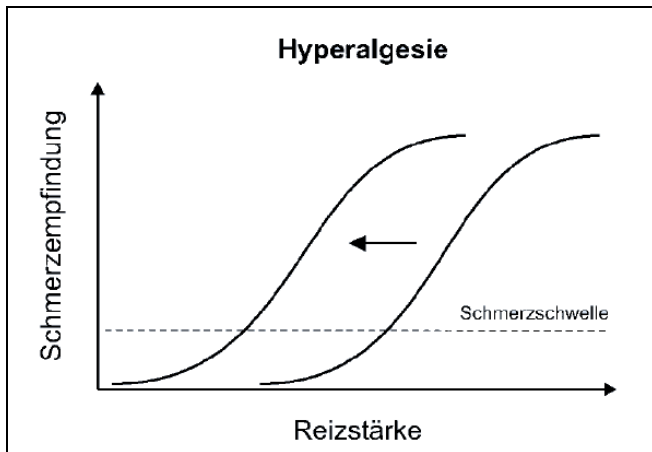


Abbildung 6: Reizempfindungskurve bei Hyperalgesie übernommen von Koppert (21)

Die Pathophysiologie der durch Opiode verursachten Hyperalgesie ist nicht genau geklärt. Es scheint zu einer Inbalance zwischen antinozizeptivem und pronozizeptiven Mechanismen zu kommen. Vermutet wird, dass der Körper pronozizeptive Gegenregulationsmechanismen aktiviert. (5)

Die unterschiedlichen Mechanismen scheinen je nach Opioid mehr oder weniger Bedeutung zu haben:

- Rezeptordesensibilisierung durch Proteinkinase-C-abhängige Phosphorylierung und Internalisierung der Rezeptoren
- Aktivierung der Adenylylzyklase → cAMP intrazellulär erhöht
- NMDA-Rezeptoraktivierung
- Freisetzung von Antiopioden, z.B. Cholecystinin, Neuropeptid FF, Nociceptin
- Deszendierende Fazilitierung als Gegensatz zur deszendierenden Hemmung (21)

Toleranz und Hyperalgesie sind klinisch oft sehr schwer bis gar nicht differenzierbar. Vermutlich treten sie parallel auf, was logisch erscheint, wenn man die Mechanismen vergleicht. Einige kommen sowohl bei der Toleranzentwicklung, als auch bei der Entwicklung der Hyperalgesie vor. Welches Phänomen überwiegt scheint sich hinsichtlich des Behandlungsprotokolls zu unterscheiden. (26)

Nicht nur durch pronozizeptive Mechanismen bei Opioidgabe kann es zur Hyperalgesie kommen, sondern auch im Opioidentzug. Hierbei können kompensatorische Mechanismen so stark sein, dass eine Allodynie ausgelöst wird. Die Opioidtoleranz kann auch wie eine Hyperalgesie in Erscheinung treten,

da die PatientInnen nozizeptive Reize verstärkt wahrnehmen können, wenn die Opioidwirkung nachlässt. Der Morphin Metabolit Morphin-3-Glucuronid kann ebenfalls eine Hyperalgesie verursachen. Bei PatientInnen mit COMT Gen Polymorphismen führt eine Opioidgabe eventuell auch zu einer erhöhten Schmerzsensitivität, besonders, wenn diese wieder abgesetzt wird. (27)

Zur einfacheren Differenzierung hat Mitra eine Tabelle mit den wichtigsten Unterscheidungsmerkmalen von Toleranz und Hyperalgesie entwickelt. Klinisch am hilfreichsten ist, wie sich die Schmerzen bei gesteigerter Opioiddosis verhalten. Werden sie, zumindest zeitweise, schwächer ist eher an eine Toleranz zu denken, steigen sie ist es eher eine Hyperalgesie. (28)

Tabelle 7: Unterscheidungsmerkmale zwischen Toleranz und Hyperalgesie übernommen von Mitra (28)

		Opioid tolerance	OIH
Background factors	Duration of opioid exposure	Long (chronic exposure)	May be long (chronic exposure) or short (acute exposure)
	Opioid dose escalation	Slow (over weeks to months)	May be slow, but typically rapid escalation (days to weeks)
Clinical characteristics	Nature of pain	Unaltered from the original pain condition	Altered from the original pain condition (Usually more diffuse in nature)
	Location of pain	Unaltered from the original pain condition	Altered from the original pain condition (Usually extends to other locations, even whole body hyperalgesia)
	Quality of pain	Unaltered from the original pain condition	Altered from the original pain condition (eg, allodynia)
	Pain sensitivity	Unchanged	Increased
	Pain threshold	Unchanged	Decreased
	Additional clinical features	Usually absent	May be present as generalized neuroexcitatory features (agitation, multifocal myoclonus, seizures, even delirium)
Basic postulated mechanism		Attenuation of antinoceptive system (primarily involving Opioid receptors and cells)	Enhancement of pronociceptive system (involving non-opioids, eg, NMDA, CCK, and other systems, eg, RVM)
Management implications	Effect of additional opioids	At least temporarily relieves pain	Pain is typically increased further, especially with rapid escalation of Opioid doses
	Effect of adjunct non-opioid agents (especially NMDA blockers, eg, ketamine)	May be useful	Often useful
	Essential focus during clinical management	Ensure adequate (often very high) doses to overcome tolerance temporarily. Additional methadone or opioid rotation often useful. Non-opioid adjuncts often useful	Avoid escalation of opioid doses. May substitute with methadone (because of additional NMDA-blocking properties). Use of ketamine seems promising

2.2.5 Abhängigkeit/Pseudoabhängigkeit

Man spricht von körperlicher Abhängigkeit, wenn beim Absetzen des Medikamentes Entzugssymptome auftreten. (5)

Im Gegensatz dazu liegt eine Pseudoabhängigkeit vor bei PatientInnen, die eine zu niedrige Opioiddosierung haben. Sie fordern, eventuell lautstark, eine höhere Dosis, sind aber nach dieser zufrieden gestellt. Es ist zu beachten, dass solche sich auffällig benehmende PatientInnen nicht unbedingt abhängig sind. (5)

Maßgeblich für die Entstehung einer Sucht ist der euphorisierende Effekt nach einer Opioideinnahme. Er ist abhängig davon, wie schnell das Opioid im ZNS anflutet. Von intravenös verabreichten Opioiden geht demzufolge eine größere Gefahr aus, eine Sucht auszulösen. Methadon per os beispielsweise führt keinen euphorisierenden Effekt herbei, da es zu langsam zum ZNS gelangt. PatientInnen die süchtig sind, verspüren einen „Opiat Hunger“, wenn kein Opioid eingenommen wird und leiden an Entzugssymptomen. (29) Der euphorisierende Effekt entsteht durch μ -Rezeptor Bindung im vorderen Tegmentum im ZNS, dadurch wird Dopamin freigesetzt, welches im Nucleus Accumbens Glücksgefühle hervorruft. (30) Die psychische Abhängigkeit scheint aber auf der Intensivstation so gut wie keine Bedeutung zu haben. (17)

Es gibt verschiedene Modelle und Theorien, die versuchen die Entstehung einer Abhängigkeit zu erklären. Vermutlich spielen viele Faktoren zusammen. Bei Opioidabhängigen scheint eine erhöhte Glutamataktivität, also ein Überwiegen der erregenden Bahnen vorzuliegen. Dadurch kommt es zu vermehrter Dopaminausschüttung, was zu dem Verlangen nach Opioiden führt, und ebenfalls vermehrter Noradrenalinausschüttung, wodurch Entzugssymptome entstehen. Ein Modell besagt, dass abhängige Personen Anomalitäten im präfrontalen Cortex entwickeln. Dadurch sind die hemmenden Signale an das mesolimbische System verringert und ihr Urteilsvermögen ist beeinträchtigt. (30)

Opiode, die stark lipophil sind und eine kurze Zeit bis zum Wirkungseintritt haben, scheinen ein größeres Abhängigkeitspotential zu haben. (5) In Abbildung 7 sind Opiode nach Suchtpotential dargestellt:

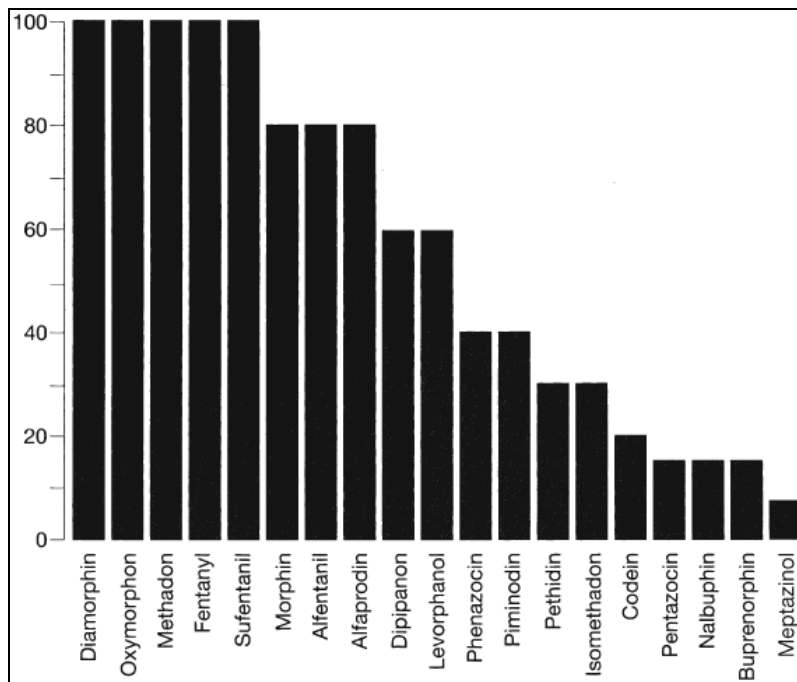


Abbildung 7: Suchtpotentiale von Opioiden übernommen von Freye (5)

Wird ein Opioid allein zur Schmerzlinderung gegeben und nicht überdosiert, kommt es normalerweise nicht zur Entwicklung einer Abhängigkeit. (5)

2.2.6 Withdrawal

Withdrawal, also Entzugssymptome, entstehen durch eine vermehrte Noradrenalinausschüttung. Wenn ein Opioid an einen μ -Rezeptor im Locus Caeruleus bindet, wird dadurch weniger Noradrenalin von der jeweiligen Zelle freigesetzt. Ist das Neuron über längere Zeit Opioiden ausgesetzt, erhöht es seine Aktivität, sodass annähernd normale Noradrenalin Spiegel erreicht werden. Wenn in diesem an Opioiden gewöhnten Zustand keine Opioidzufuhr stattfindet, also die Hemmung fehlt, das System aber hochreguliert ist, kommt es zu einer massiven Noradrenalinfreisetzung, die dann zu den typischen Entzugssymptomen führt. Auch das mesolimbische Belohnungssystem, das wie oben erwähnt wichtig bei der Entstehung der Abhängigkeit ist, spielt eine Rolle bei der Entzugsentstehung, da durch die fehlende Opioidzufuhr ein Dopaminmangel entsteht. (30)

Symptome des Opioidentzugs können sein: Dysphorie, Hyperhidrose, Tremor, Mydriasis, krampfartige Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, sowie physische und psychische Unruhe. (5)

Diese Symptome können sehr unangenehm sein, aber sind nicht lebensbedrohlich. Der körperliche Entzug kann bis zu zwei Wochen dauern. (29)

Auf der Intensivstation können Entzugssymptome auftreten, wenn ein starkes Opioid typischerweise länger als 20 Tage verabreicht wurde. Sie treten ca. 4-6 Stunden nach dem Absetzen auf. Nach 2-3 Tagen sind sie am stärksten und werden in den folgenden 7-10 Tagen wieder weniger. Es kommt zu vegetativen Symptomen, wie anfallsartigen Tachykardien und Temperatursteigerungen, Tachypnoe, Hyperhidrose, Unruhe und beidseitiger Mydriasis. Es ist zu beachten, dass diese Symptome auch von der jeweiligen Grundkrankheit hervorgerufen sein können. (5)

Um Entzugssymptome zu verhindern, sollte das Opioid ausgeschlichen werden und eventuell der α_2 -Agonist Clonidin zur Weaningphase dazuverabreicht werden. (5) Clonidin wirkt über zentrale α_2 -Rezeptoren und vermindert die Noradrenalin Freisetzung im Synapsenspalt. (17) Clonidin wirkt synergistisch, d.h. man kann Opioide einsparen, und so eine Toleranzentwicklung hinauszögern, eventuell sogar verhindern. Auch die Weaningphase lässt sich verkürzen. (5)

3 Spezieller Teil

3.1 Methodik

Diese Arbeit ist ein Review und basiert auf einer Literatursuche, die nach PRISMA Kriterien durchgeführt wurde.

Es wurde im Juli 2015 eine Literatursuche in Pubmed, ISI und embase durchgeführt. Die Suche bestand aus Kombinationen von:

„intensive care“ / „ICU“ / „IMC“ / „CCU“ / „PICU“ / „NICU“

AND

„opioid“ / „opiate“ / „analgo-sedation“ / „prolonged sedation“ / „long-term sedation“

AND

„withdrawal“ / „weaning“ / „tolerance“ / „dependenc*“ / „hyperalgesia“ / „context-sensitive half-life“ / „OIH“ / „AOT“.

Es wurden Publikationen, bei denen erwachsene PatientInnen auf einer Intensivstation größtenteils über 72 Stunden Opiode verabreicht bekommen haben bzw. sediert waren und Daten zu mindestens einem der Keywords erhoben wurden, einbezogen.

Eingeschlossen wurden nur Publikationen in deutscher oder englischer Sprache.

Die Kinderintensivstationen wurden aufgrund der Vielzahl an Publikationen im Bereich Pädiatrie zu diesem Themengebiet ausgeschlossen. Hierbei sticht besonders ein Review von Tobias heraus (31).

Studien, die an Tieren oder Freiwilligen durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden alle Publikationen ausgeschlossen, die einem ganz anderen Fachgebiet oder nicht dem intensivmedizinischen Setting zuzuordnen waren und bei denen Opiode keine Rolle spielten. Publikationen zum perioperativen Bereich bzw. zur Sedierung unter 72 Stunden und wenn die Dauer der Sedierung nicht klar ersichtlich war wurden ebenfalls exkludiert. Das letzte Ausschlusskriterium waren Artikel, bei denen die Keywords im falschen Kontext benutzt wurden, also zum Beispiel akuter Opioidentzug von abhängigen Personen auf der Intensivstation oder in den Studien keine Daten zu den gesuchten

Keywords (also zu den gesuchten Begriffen tolerance, withdrawal, hyperalgesie, dependence, context-sensitive half-life und weaning) erhoben wurden.

Über eine Handsuche anhand der zitierten Referenzen der gefundenen Artikel wurden noch 11 weitere hinzugefügt.

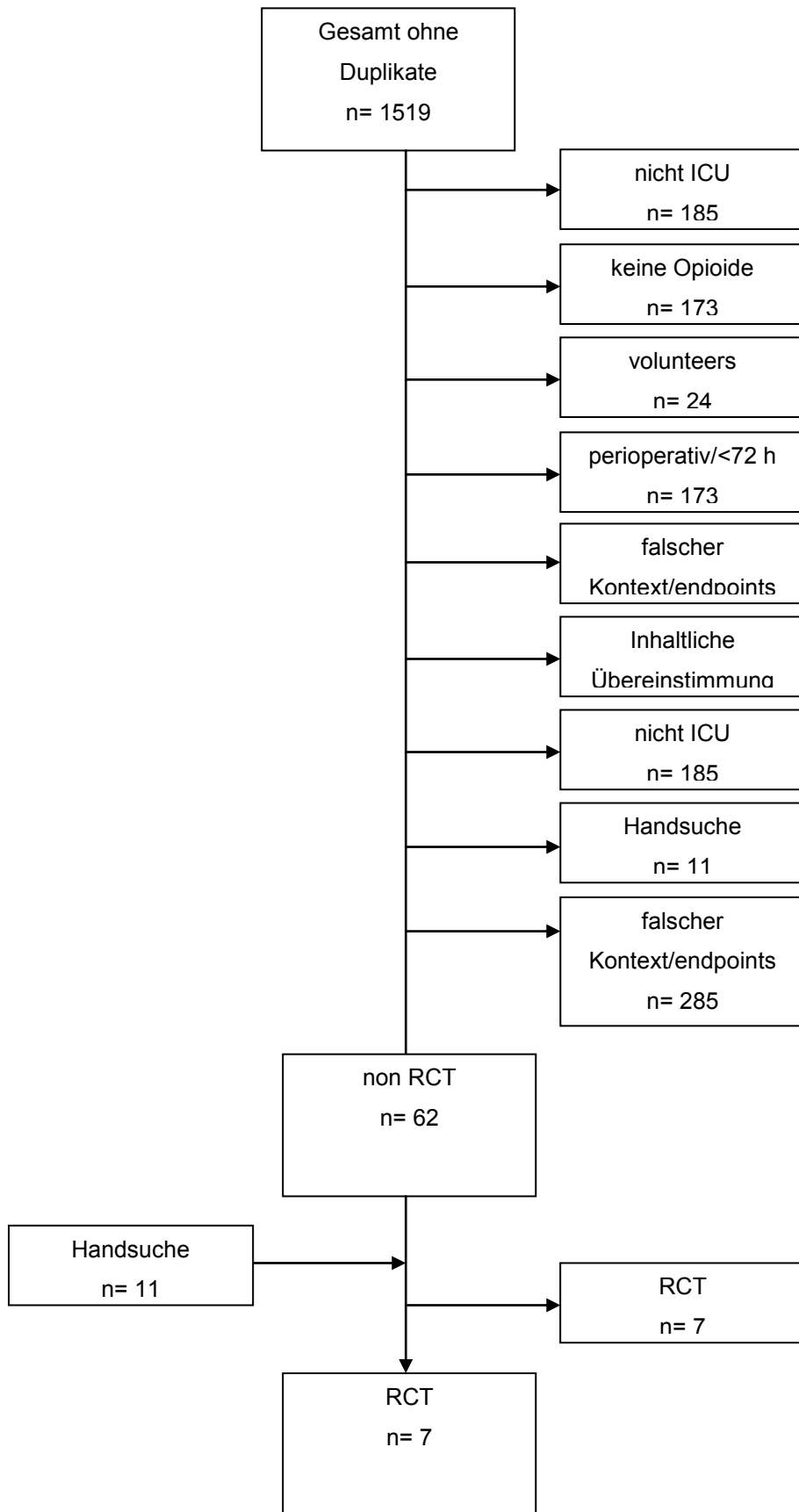
3.2 Resultate

Nach Exklusion aller Duplikate blieben 1519 Artikel übrig.

Das Flussdiagramm (Abbildung 9) auf der nächsten Seite stellt graphisch die Reduzierung der 1519 Artikel durch Anwendung der Exclusion Criteria dar.

Es blieben 70 Publikationen, von denen dann die 7 Randomisierten Studien herausgefiltert wurden. Unter den Nicht-RCTs waren 27 Reviews, 12 Case Reports, 5 Letters, 4 Posterpräsentationen und 13 Beobachtungsstudien vorzufinden, ein Artikel befand sich in einem Supplement, das nicht gefunden werden konnte.

Abbildung 8: Flussdiagramm zur Selektion der Publikationen



3.2.1 Tabellarische Darstellung der Studien

Tabelle 8: Übersicht und Aufschlüsselung der gefundenen RCTs zur Langzeitgabe von Opioiden auf der Intensivstation nach Anzahl der PatientInnen, verwendeten Medikamenten, Infusionsraten, Sedierungsscores, Art der PatientInnen, Infusionsdauer, Signifikanzniveau und Art der untersuchten keywords zur einfacheren Vergleichbarkeit

Autor	# Pat	Medis	Mittlere Infusionsrate pro kg und h	Welche Pat	Sedation Score	Mittlere Infusionsdauer	Tolerance	Weaning	Withdrawal	Signifikanz niveau
Arroliga (32)	549	Opioide, Sedativa, Muskelrelaxanzien (nicht genauer angegeben)	Morphinäquivalente 7,28 bzw. 9,44 mg	ALI/ARDS		Opioide 5,20 d		Verspätetes Weaning wenn Opioide erhalten		<0,05
Breen (33)	105	Remifentanil + Midazolam vs. Midazolam + Fentanyl o. Morphin	Remifentanil 19,2 µg, Fentanyl 3,0 µg, Morphin 0,042 mg	>18 Jahre Internistisch + post-op	SAS 3 o. 4	Remifentanil 147,2 h, Fentanyl 126,4 h, Morphin 120,5 h	Keine beschrieben	Mit Remifentanil reduziert um 26,6 h		<0,05
Korak-Leiter (34)	29	Sufentanil + Midazolam vs. Sufentanil + Propofol	Sufentanil 0,98 µg	>18 Jahre chirurgisch	Ramsey 3-4	Maschinelle Beatmung S+M 7,7 d, S+P 3,5 d	S+M: ja S+P: nein		S+M: 35% S+P: 28%	<0,05
Rozendaal (9)	205	Remifentanil ± Propofol vs. Morphin/Fentanyl/Midazolam/Propofol/Lorazepam	Remifentanil 9 µg	Internistisch + post-op	SAS 2-3	Maschinelle Beatmung Remifentanil 3,9 d, Vergleich 5,1 d		Mit Remifentanil reduziert um 18,9 h		<0,05
Spies (35)	60	Remifentanil vs. Fentanyl (±Propofol/Midazolam)		Chirurgisch 95%	RASS 0 bis -1	Remifentanil 71 h, Fentanyl 49 h (Median)				<0,05
Wanzuita (36)	54	Weaning: enterales Methadon vs. Placebo	Fentanyl 2,15 bzw 2,35 µg	>18 Jahre	Kein Score benützt	Fentanyl 10,1 bzw 10,4 d		Mit Methadon reduziert um 3 d		<0,05

Tabelle 9: Übersicht und Aufschlüsselung der gefundenen Observational Studies zur Langzeitgabe von Opioiden auf der Intensivstation nach Anzahl der PatientInnen, verwendeten Medikamenten, Infusionsraten, Sedierungsscores, Art der PatientInnen, Infusionsdauer, Signifikanzniveau und Art der untersuchten keywords zur einfacheren Vergleichbarkeit

Autor	# Pat	Medis	Mittlere Infusionsrate pro kg und h	Welche Pat	Sedation Score	Mittlere Infusionsdauer	Tolerance	Weaning	Withdrawal	Signifikanz niveau
Bouillon (37)	9	Piritramid ± Midazolam o. Thiopental	Median: Piritramid 5 mg	Neurochirurgisch		Piritramid 69,9 h (Median)	0%			
Brown (38)	11	Fentanyl/Morphin/Midazolam/Lorazepam		>18 Jahre Verbrennung		> 7 d (mindestens)			100%	<0,05
Cammarano (39)	28	Fentanyl/Morphin/Hydromorphon/Benzodiazepine/Propofol/Muskelrelaxanzien/Haloperidol	Fentanyläquivalent 6,4 mg/d bzw. 1,4 mg/d	>18 Jahre Chirurgisch Trauma		Fentanyl-äquivalent ca. 24d bzw. 42 d			32,1 %	<0,05
Cohen (40)	16	Alfentanil ± Diazepam, Muskelrelaxans		>17 Jahre Allgemeine ICU	Eigener Score	Alfentanil 8,2 d	Keine beschrieben			<0,05
Hofbauer (41)	466	Sufentanil + Midazolam	Sufentanil 0,6 – 1,0 µg (Gesamt)	Internistisch	Modifizierer Ramsay 3b-4a	Sufentanil 7,1 bzw. 6,9 d	Signifikanter Dosisanstieg von 24 auf 72 h		32%	<0,05
Kolenda (42)	24	Ketamin + Midazolam vs. Fentanyl + Midazolam	„necessary dose“ Fentanyl 4,2 µg	>16 Jahre Kopfverletzung		Fentanyl 3 – 10 d (Gesamt)	Fentanyldosis annähernd verdoppelt von Tag 1 bis 7			
Kröll (43)	49	Sufentanil ± Benzodiazepine o. Melperon	Start: Sufentanil 0,75 – 1,0 µg; nach einem Tag 0,4 ± 0,05 µg	Chirurgisch inkl. Polytrauma u. Sepsis	Großteil Ramsey 2	Sufentanil 5,7 d	0%		0%	
Luger (44)	43	Sufentanil vs. Sufentanil + Midazolam	Start: Sufentanil in S: 1,17 µg; in S+M: 0,94 µg	Trauma		Sufentanil in S: 91,7 h; in S+M: 193,6 h	S+M: ja S: nein			<0,05

Martin (45)								20-25% bei kurz- und langzeit	
Park (46)	207	Hauptsächlich Sedativa vs. Hypnotika basierte Sedierung	Remifentanil ± Remifentanil Start: 6 µg	Allgemeine ICU		Beatmung 71 h (Median)		Vermutlich reduziert bei Remifentail	<0,01 größteil
Payen (47)	137 8	Sufentanil/ Fentanyl/ Morphin/ Remifentanil/ Midazolam/ Propofol		>15 Jahre Ca 1/3 internistisch, 2/3 chirurgisch inkl Trauma			0% bei PatientInnen ohne Medi Wechsel		<0,05
Walz (48)	122	Weaning: Clonidin ±Propofol vs. Clonidin + Sufentanil Analgosedierung: Fentanyl/Midazolam ± Ketamin		>18 Jahre chirurgisch		> 5 d Analgosedierung (mindestens)		C+S: verkürzung um 36,8%	
Wijdicks (49)	55	Morphin/Propoxyphene/ Pethidin/Midazolam		Internistisch + chirurgisch					33% von neuaufgetretenen Krämpfen

3.2.2 RCT

Insgesamt wurden 7 randomisierte Studien gefunden. Diese werden im Folgenden kurz vorgestellt, bevor sie in einer themenspezifischen Analyse behandelt werden.

- Arroliga, Thompson, Ancukiewicz, Gonzales, Guntupalli, Park, et al. (2008)
“Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome”

Es wurden die Daten vom ALVEOLI Trial, einer prospektiv randomisierten Studie, retrospektiv untersucht. Es wurden 549 PatientInnen mit ALI (acute lung injury) oder ARDS (acute respiratory distress syndrome) in die Studie eingeschlossen. Es wurden zwei verschiedene Strategien von PEEP Level getestet, um eine gewisse arterielle Sauerstoffsättigung bzw. einen gewissen arteriellen Sauerstoffpartialdruck zu halten. In der Studie von Arrogila wurden die Informationen über den Einfluss der verabreichten Sedativa, Opioide und Muskelrelaxanzien auf die Dauer der maschinellen Beatmung, die Dauer bis die Weaning Parameter erreicht wurden und die Mortalität analysiert. Es wurde ein standardisiertes Weaning Protokoll verwendet. Die Dosen der Medikamente waren nicht standardisiert. (32)

- Breen, Karabinis, Malbrain, Morais, Albrecht, Jarvnig et al. (2005)
„Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: A randomised trial“

Insgesamt wurden 105 PatientInnen in 15 Zentren in 10 Ländern in die Studie eingeschlossen. Die Remifenanil Gruppe (n= 57) erhielt Remifentanil Infusionen über einen Perfusor, Bolusgaben waren nicht erlaubt. Wenn nötig konnten Midazolamboli verabreicht werden. Die Vergleichsgruppe (n= 48) erhielt Midazolam als Infusion und/oder Boli und zusätzlich Morphin oder Fentanyl zur Analgesie. Optimale Sedierung wurde als ein Sedation-Agitation Scale (SAS) von 3 oder 4 definiert. Der primäre Endpoint der Studie war die Zeit von Beginn der Medikamentenverabreichung bis zur Extubation. Sekundäre Endpoints war die Zeit von Beginn der

Medikamentenverabreichung bis Beginn des Weaning, die Zeit von Beginn des Weaning bis zur Extubation, die Zeit von Beginn der Medikamentenverabreichung bis zur Entlassung von der Intensivstation, die Pain Intensity (PI) und SAS Werte während und nach der Behandlungszeit und die Dauer und Dosen der verabreichten Medikamente. Die mittlere Infusionsdauer betrug in der Remifentanil Gruppe 147 Stunden, in der Fentanyl Gruppe 126 Stunden und in der Morphin Gruppe 121 Stunden. (33)

- Rozendaal, Spronk, Snellen, Schoen, van Zanten, Foudraine, et al. (2009) *“Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands”*

An 15 medizinischen Zentren in den Niederlanden wurden insgesamt 205 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Remifentanil Gruppe (n= 96) erhielten Remifentanil als kontinuierliche Infusion und Propofol zusätzlich wenn notwendig. PatientInnen, die nach 10 Tagen noch nicht extubiert waren, wurden auf eine andere Medikation umgestellt. In der konventionellen Gruppe (n= 109) erhielten die PatientInnen Morphin oder Fentanyl kombiniert mit Propofol, Midazolam oder Lorazepam. Primärer Endpoint war die mediane Dauer der maschinellen Beatmung. Sekundäre Endpoints waren die Weaningzeit, die Intensivstationaufenthaltsdauer, Sedierungs- und Analgesielevel (SAS bzw. PI Werte), die Zufriedenheit des ärztlichen und pflegerischen Personals, Nebenwirkungen, der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz. (9)

- Al, Hakkaart, Tan, Bakker (2010) *“Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands”*

Diese Studie basiert auf den Daten von der Studie von Rozendaal et al. (50)

- Korak-Leiter, Likar, Oher, Trampitsch, Ziervogel, Levy, et al. (2005) *“Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam. Sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids”*

Insgesamt 29 PatientInnen, die postoperativ beatmet werden mussten, wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Gruppe (n= 14) erhielt Sufentanil kombiniert mit Midazolam (mittlere Dosis $0,1 \pm 0,28$ mg/kg/h), die andere (n= 15) Sufentanil kombiniert mit Propofol (mittlere Dosis $1,4 \pm 1,53$ mg/kg/h). Sufentanil wurde nach einem initialen Bolus von 3,0 bis 8,0 µg/kg zwischen 0,6 und 1,0 µg/kg/h so eingestellt, dass ein Ramsey Wert von 3 bis 4 erreicht wurde. Beim Weaning wurde bei Bedarf (Entzugssymptome) eine Clonidininfusion dazugegeben. Endpoints waren Veränderungen im mittleren arteriellen Blutdruck und der Herzfrequenz, die Aktivität des ZNS und die Plasmakonzentrationen der endogenen Opiode (β-Endorphin, Met-Enkephalin). Diese Daten wurden mit der jeweiligen Stärke der Entzugssymptomatik 6, 12 und 24 Stunden nach Weaningbeginn in Korrelation gebracht. (34)

- Spies, Macguill, Heymann, Ganea, Krahe, Assman, et al. (2011) *„A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients”*

Die Studie fand in zwei medizinischen Zentren in Deutschland statt. Die Daten von 60 internistischen und chirurgischen PatientInnen wurden analysiert. Alle PatientInnen wurden mit Propofol und/oder Midazolam sediert und erhielten entweder Remifentanyl (n= 28) oder Fentanyl (n= 32) als kontinuierliche Infusion. Boli der beiden verwendeten Opiode waren nicht erlaubt. Die Zielwerte waren ein VAS ≤ 3 beziehungsweise ein BPS in Ruhe ≤ 6 und ein RASS von 0 bis -1. Als Zusatzmedikation konnte Metamizol, Paracetamol oder Clonidin verabreicht werden. Als Rescuemedikation konnten alle PatientInnen Morphin Boli erhalten. Primärer Endpoint war der Anteil der PatientInnen der jeweiligen Gruppe, die die Ziel VAS und/oder BPS Werte erreichten. Sekundäre Endpoints waren Dauer der maschinellen Beatmung, hinzukommende Komplikationen und die Dauer des Intensiv- bzw. Krankenhausaufenthalts. (35)

- Wanzuita, Poli-de-Figueiredo, Pfuetzenreiter, Cavalcanti, Westphal (2012)
“Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial”
 Die Studie fand in vier Krankenhäusern in Brasilien statt. Eingeschlossen wurden PatientInnen, die maschinell beatmet wurden und kontinuierliche Fentanylinfusionen erhielten. Daten wurden von insgesamt 68 PatientInnen ausgewertet. In der Weaningphase wurde entweder enteral eine Methadon Kapsel verabreicht und nach 24 Stunden die Fentanylinfusion durch eine Placeboinfusion ersetzt, die dann alle 24 Stunden um 20% reduziert wurde (n= 37) oder eine Placebo Kapsel und eine Fentanylinfusion, die alle 24 Stunden um 20% reduziert wurde (n= 31). Wenn nötig konnten Fentanyl Boli (1 bis 2 µg/kg, maximal 4 in 24 Stunden), eine halbe Kapsel (Methadon/Placebo) zusätzlich verabreicht werden oder die Infusionsrate (Fentanyl/Placebo) im Vergleich zur vorherigen erhöht werden. Zusätzlich erhielten die PatientInnen Benzodiazepine und Antipsychotika wenn nötig. Es wurden keine Sedation Scores verwendet, das Ziel waren ruhige und wache oder allenfalls leicht sedierte PatientInnen. Die Endpoints waren die Dauer des Weaning, der maschinellen Beatmung und des Intensivaufenthaltes. (36)

3.2.3 Nach Themen

3.2.3.1 Toleranz

RCTs:

Eine der beiden RCTs die zur Toleranz gefunden wurde, war die von Breen et al. Die mittlere Infusionsrate von Remifentanil betrug 19,2 (±12,2) µg/kg/h. Es konnte keine Toleranzentwicklung festgestellt werden. Die mittlere Infusionsrate stieg in den ersten drei Tagen leicht an und war dann konstant. Weder wurde während der Infusionszeit ein deutlicher Anstieg der Remifentanil Dosen deutlich, noch war der Opioidbedarf danach erhöht. In der Vergleichsgruppe waren auch die mittleren Infusionsraten von Fentanyl und Morphin relativ konstant. In Abbildung 9 sind die mittleren Infusionsraten dargestellt, der rapide Anstieg an Tag 8 und 9 in der Morphin Gruppe ist nur durch ein/e Patient/in verursacht. (33)

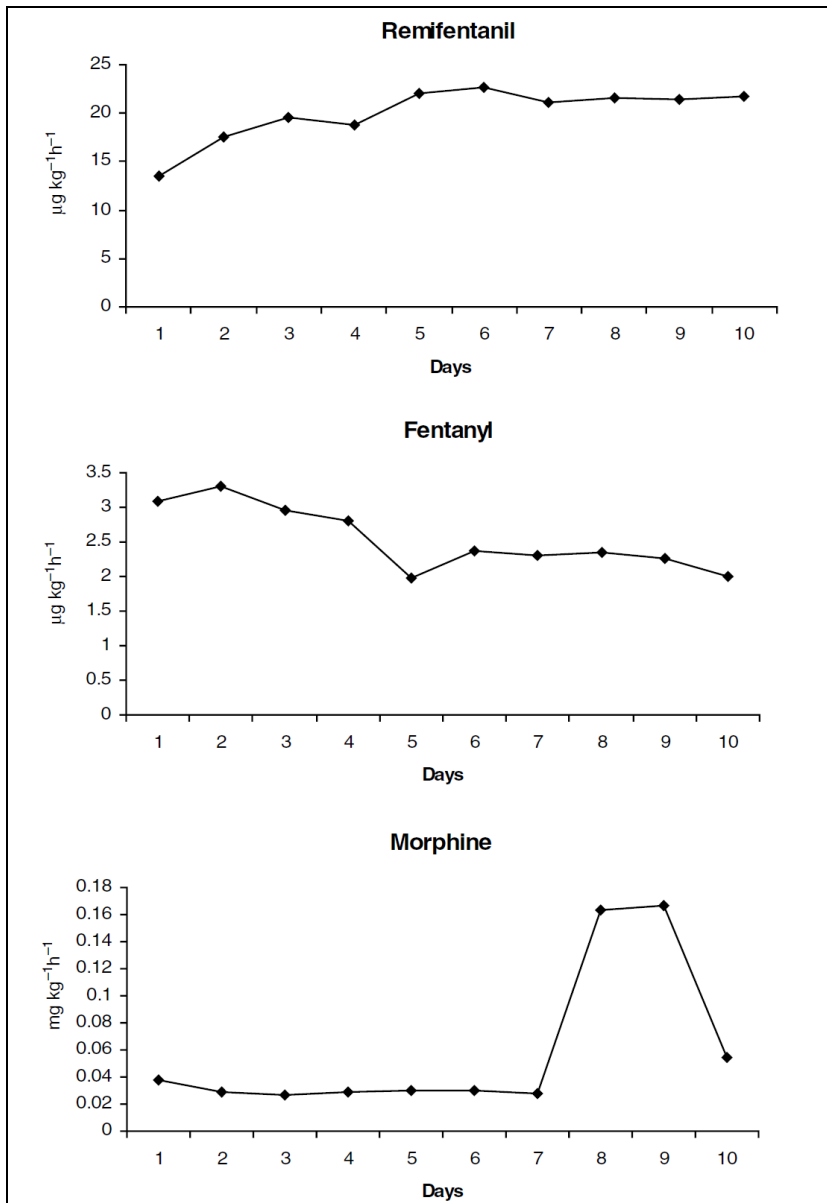


Abbildung 9: mittlere Infusionsraten der verabreichten Opiode von Breen et al. (33)

Die PatientInnendaten wurden nicht einzeln publiziert d.h. bei Betrachtung der mittleren Infusionsdauer ist keine Toleranzentwicklung ersichtlich, aber ob dies bei Einzelpersonen der Fall war, ist nicht klar. Dass die Gesamtbetrachtung problematisch ist, zeigt sich auch bei dem Morphinanstieg, der nur durch einen Fall verursacht wurde. Auch die Infusionsdauer wurde nicht für jede Person veröffentlicht.

Die zweite RCT ist von Korak-Leiter et al. Gegen Ende der maschinellen Beatmung, kurz bevor mit dem Weaning begonnen werden konnte, benötigte die „Sufentanyl plus Midazolam –Gruppe“ eine mittlere Infusionsrate von $0,8 \pm 0,19 \mu\text{g/kg/h}$ und die „Sufentanyl plus Propofol –Gruppe“ $0,6 \pm 0,09 \mu\text{g/kg/h}$. Dieser

Unterschied war statistisch signifikant und legt eine mögliche Entstehung einer Opioidtoleranz, wenn es mit einem Benzodiazepin kombiniert wird, nahe. (34)

Weitere Studien:

Kolenda et al. haben 1996 eine prospektive Studie veröffentlicht, in der sie die Analgosedierung mit Midazolam plus Ketamin oder Fentanyl bei PatientInnen mit Kopfverletzungen verglichen haben. Die mittlere Fentanyl-dosis musste in den ersten 7 Tagen konstant erhöht werden, von 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ auf 135 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, also eine annähernde Verdoppelung. In den letzten 3 Tagen der Studie ging sie wieder leicht zurück, wobei an Tag 10 nur noch 4 PatientInnen in der Fentanyl Gruppe verblieben waren. Bei 4 PatientInnen von insgesamt 12 in der Fentanyl Gruppe konnte auch durch hohe Dosen keine adäquate Analgosedierung erfolgen und es wurden zusätzliche Anästhetika verabreicht.

Auch bei Hofbauer et al. war eine signifikante Erhöhung der Sufentanil Infusionsrate 72 Stunden nach Beginn im Vergleich zu den ersten 24 Stunden, wie in Abbildung 10 ersichtlich, zu beobachten ($p < 0,05$). Ob es sich dabei um eine Toleranzentwicklung handelt, wurde im Rahmen der Studie von den AutorInnen nicht thematisiert. Alle PatientInnen erhielten zusätzlich Midazolam. Die Infusionsraten sind leider nicht für die gesamte Infusionsdauer angegeben, die $7,1 \pm 0,7$ (< 60 Jahre) bzw. $6,9 \pm 0,5$ (>70 Jahre) Tage betrug. In beiden Altersgruppen (< 60 Jahre bzw. >70 Jahre) war diese Entwicklung zu beobachten, wobei die Dosen in der >70 -Gruppe etwas höher waren, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. (41)

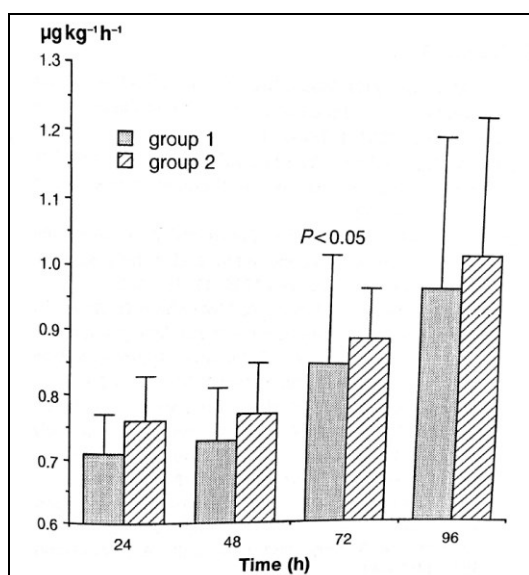


Abbildung 10: mittlere Sufentanil Infusionsraten von Hofbauer (41)

Luger et al. verglichen die Gabe von Sufentanil mit Sufentanil plus Midazolam bei TraumapatientInnen. Eine Erhöhung von über 50% der maximalen Infusionsrate wurde in signifikant mehr PatientInnen aus der „Sufentanil plus Midazolam“-Gruppe beobachtet ($p=0,046$). Die AutorInnen haben verschiedene Überlegungen hierzu. Zu den erstgenannten gehören, dass der erhöhte Opioidbedarf durch eine Interaktion mit dem verabreichten Benzodiazepin verursacht wird oder durch eine Toleranzentwicklung. Diese könnte entweder rapide durch die Benzodiazepin-Opioid-Interaktion entstanden sein, oder durch die hohen Opioiddosen. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Prozent der maximalen Sufentanil-Infusionsrate und der Dauer der Sufentanilgabe, aber einen mit der Dauer der Midazolamgabe, beobachtet werden. Die AutorInnen vermuten, dass eine zusätzliche systemische Gabe von Midazolam für mehr als drei Tage die Wirksamkeit von Sufentanil abschwächt. (44)

Dagegen konnte in einer Studie von Cohen und Kelly keine Toleranzentwicklung durch Alfentanil festgestellt werden, wobei die AutorInnen erklären, dass eine solche auch durch eine Gewöhnung an die Beatmung und einen damit verbundenen geringeren Bedarf an Sedierung verschleiert sein könnte. Erwähnenswert ist, dass bei den PatientInnen > 50 Jahren signifikant geringere Dosen benötigt wurden, als bei den Jüngeren ($p < 0,05$). (40)

Auch die nächsten drei Studien konnten keine Opioidtoleranz beobachten. Payen et al. konnten bei PatientInnen, die überwiegend chirurgische PatientInnen waren, welche keine Medikamentenwechsel brauchten, keine Toleranzentwicklung durch Opioide feststellen. (47)

Kröll und List konnten bei Sufentanil \pm Benzodiazepin Infusionsdauern von 3 bis 10 Tagen keine Toleranzentwicklung feststellen, aber bei längerer Dauer war der Benzodiazepinbedarf bei manchen PatientInnen erhöht, was die AutorInnen auf eine Toleranzentwicklung zurückschließen. (43)

In einer Studie von Bouillon et al. wurde keine Toleranzentwicklung bei der kontinuierlichen Gabe von Piritramid bei PatientInnen auf der neurochirurgischen ICU beobachtet. Die Infusionsraten waren konstant und es gab auch keinen erhöhten Bedarf an zusätzlichen Sedativa während dieser Zeit. Die Studie hat aber nur eine mittlere Infusionsdauer von 69,9 Stunden, was etwas unter der definierten Langzeit liegt. (37)

Martinez Melgar et al. konnten eine Toleranzentwicklung und daraus resultierenden Bedarf an Zusatzmedikation in 15% ihrer PatientInnen feststellen, die Remifentanyl zur Sedoanalgesie erhalten haben. (Poster Präsentation) (51)

Moriarty et al. beschreiben einen Anstieg der durchschnittlichen Morphin-Äquivalentdosis von Tag 1 (7,75 mg) bis Tag 5 (44,14 mg) bei PatientInnen mit toxischer epidermaler Nekrolyse und Steve-Johnson-Syndrom, wobei unklar ist welche Opioide verwendet wurden und auch nicht alle PatientInnen Opioide erhalten haben bzw. sediert waren. Die AutorInnen erklären dies durch einen erhöhten Analgetikabedarf und eine erhöhte Opioidtoleranz. (Poster Präsentation) (52)

3.2.3.2 Hyperalgesie

Es wurden keine expliziten Daten zu Hyperalgesie bei langzeit-sedierten PatientInnen gefunden.

In der Studie von Cammarano et al. wurde eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit als ein Symptom des Entzugssyndroms von Opioiden und/oder Benzodiazepinen gewertet. Sie trat bei einem von insgesamt 28 PatientInnen auf, zusätzlich zu anderen Entzugssymptomen. (39)

3.2.3.3 Dependence

Es wurden keine Daten zur Entstehung von Abhängigkeit bei langzeit-sedierten PatientInnen gefunden.

Nur ein „To the editor“ von 1980, in dem beschrieben wurde, dass von 11.882 PatientInnen, die ein Narkotikum erhielten nur vier eine Abhängigkeit entwickelten, zwei davon durch Pethidin, einer durch Percodan und einer durch Hydromorphon. Die Applikation und Dauer der Verabreichung wurde nicht beschrieben. Die AutorInnen schlussfolgerten, dass die Entstehung von Abhängigkeiten bei internistischen PatientInnen, die keine Suchterkrankungen in der Vorgeschichte haben, insgesamt selten ist.

3.2.3.4 Weaning

RCTs:

Zu diesem Thema fanden sich sechs RCTs, wobei zwei die gleichen Daten verwendet haben.

In der Studie von Rozendaal et al. konnte die mediane Dauer des Weaning in der Remifentanil Gruppe im Vergleich zur konventionellen Gruppe signifikant gesenkt werden (5,9 zu 24,8 Stunden). (9)

Al et al. analysierten die Daten von Rozendaal mit Schwerpunkt auf die Kosten. Hier konnten keine relevanten neuen Aussagen gefunden werden. (50)

Auch Breen et al. konnten die Weaning Dauer in der Remifentanil Gruppe signifikant um 26,6 Stunden reduzieren (0,9 zu 27,5 Stunden in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$)). (33)

Spies et al. dagegen fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Remifentanil und Fentanyl in Prozent der PatientInnen, die mindestens einmal für einen SBT in Frage kamen (89 zu 94%). Weitere Weaning Parameter wurden nicht erhoben. (35)

Arroliga et al. fanden generell eine verlängerte Dauer bis zum Erreichen der Weaning Landmarks, wenn Opioide verabreicht wurden. Statistisch signifikant war die verlängerte Dauer bis ein zweistündiger SBT absolviert werden konnte, im Vergleich wenn keine Opioide verabreicht wurden. (32)

Wanzuita et al. konnten die mediane Weaning Dauer durch Gabe von enteralem Methadon signifikant verkürzen (4 Tage in der Methadon Gruppe versus 7 Tage in der Kontrollgruppe). (36)

Weitere Studien:

Park et al. verglichen eine auf Analgetika basierte Sedierung (82% Remifentanyl) mit einer Sedierung, die auf Hypnotika basiert war. Die Dauer der druckunterstützten Beatmung, die in erster Linie im Weaning benutzt wurde, als Prozent der Gesamt-Beatmungsdauer war bei der Remifentanyl-Gruppe signifikant kürzer (9 zu 22%). Dies könnte auf eine reduzierte Weaningzeit hindeuten. (46)

In einer Studie von Walz et al. konnte die Weaningphase bei Gabe von Sufentanyl plus Clonidin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Clonidin (\pm kurzzeitig Propofol) um 36% verkürzt werden. Alle PatientInnen waren davor mindestens fünf Tage analgosediert (Fentanyl/Midazolam \pm Ketamin). (48)

In einer RCT von Meurant war eine Remifentanyl basierte Sedierung im Vergleich zu einer Sufentanyl basierten Sedierung mit einer signifikant verkürzten Weaningzeit vergesellschaftet ($22,1 \pm 4,4$ zu $4,1 \pm 2,0$ Stunden). (Poster Präsentation) (53)

Luca et al. befanden, dass eine zusätzliche Gabe von Clonidin zur Analgosedierung mit Midazolam und Fentanyl die Dauer des Weaning verringert. (Poster Präsentation) (54)

3.2.3.5 Withdrawal

RCTs:

Es wurde eine RCT gefunden, die Daten zum Withdrawal erhoben hat.

Korak-Leiter et al. verwendeten zur Diagnose der Entzugssymptome ein Punktesystem mit neun Parametern die jeweils mit den Punkten 0 bis 3 bewertet wurden, wie in Tabelle 10 sichtbar. (34)

Tabelle 10: Withdrawal Intensitäts Berechnung nach Korak-Leiter et al. (34)

Parameters	Absent = 0	Mild = 1	Moderate = 2	Severe = 3
Temperature (centigrade)	<36	36-37	37-38	>38
Heart rate (beats/min)	<90	<100	100-120	>120
Mean arterial pressure (mmHg)	<90	<100	>100	>120
Sweating	Not present	Mild	Moderate	Severe
Mydriasis	Not present	Mild	Moderate	Severe
Diarrhea	Not present	Mild	Moderate	Severe
Nausea/vomiting	Not present	Mild	Moderate	Severe
Restlessness	Not present	Mild	Moderate	Severe
Yawning	Not present	Mild	Moderate	Severe

Die Berechnung der Withdrawal Intensität nach Abbildung 12 erfolgte bei Beginn und am Ende des Weaning und dann nach 6, 12 und 24 Stunden. Wie in Abbildung 11 erkennbar, war die Withdrawal Intensität nach 6 Stunden in beiden Gruppen am höchsten und nahm danach langsam ab. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist erst bei der Messung nach 24 Stunden statistisch signifikant. (34)

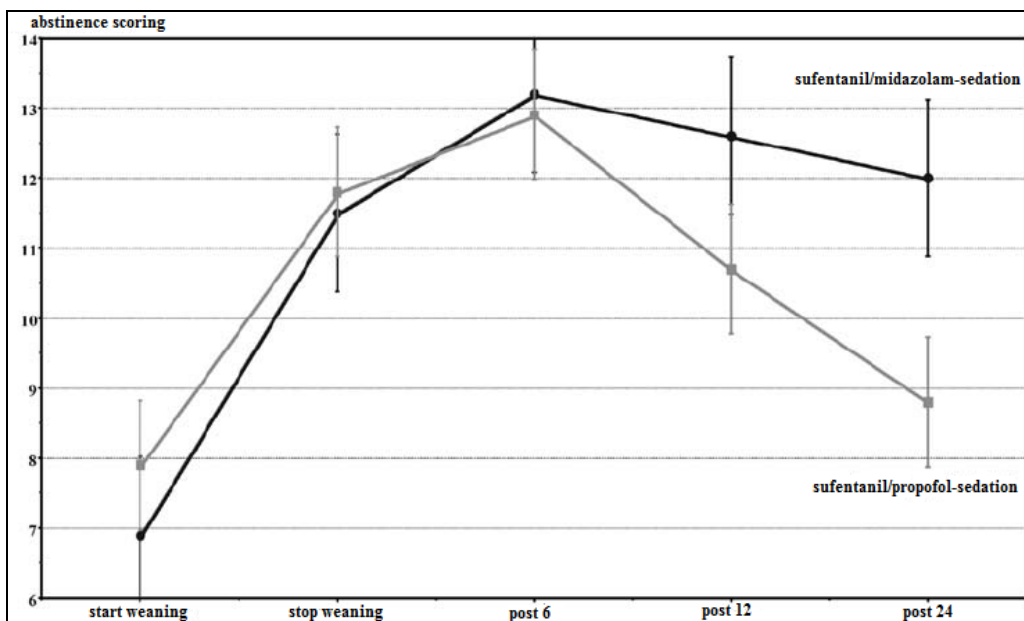


Abbildung 11: Withdrawal Intensitäten der PatientInnen der Studie von Korak-Leiter et al. (34)

Entzugssymptome wurden bei allen PatientInnen in unterschiedlichen Intensitäten beobachtet, unabhängig von der hypnotischen Begleitmedikation. In der Gruppe „Sufentanil plus Midazolam“ dauerte die Entzugssymptomatik in der Zeit nach der Sedierung länger als in der „Sufentanil plus Propofol“-Gruppe. (34)

Weitere Studien:

Die Studie von Cammarano et al. ist die einzige, die sehr detaillierte individuelle Daten von den betroffenen PatientInnen veröffentlicht hat. PatientInnen, die in den ersten sieben Tagen auf der ICU ein Entzugssyndrom entwickelten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, da angenommen wurde, dieses sei durch einen Substanzenabusus verursacht. Bei neun von 28 PatientInnen (32,1%) wurden die Kriterien für die Diagnose eines akuten Entzugssyndroms während der Reduktion der Infusionsraten von Opiaten und Benzodiazepinen erfüllt. Diese sind in Tabelle 11 beschrieben. (39)

Tabelle 11: Zeichen und Symptome von Opioid und/oder Benzodiazepin Entzug übernommen von Cammarano (39)

Symptoms	Signs
Drug craving	Sweating
Restlessness, irritability	Tachycardia; >100 beats/min or increase of >10 beats/min from baseline
Increased sensibility to pain	Vomiting
Nausea	Diarrhea
Cramps	Hypertension; systolic >140 mmHg or diastolic >90mmHg or increase in either by 10 mmHg above baseline
Muscle aches	Fever; >38°C
Dysphoria	Seizure
Insomnia	Tachypnea; >20 breaths/min or an increase by 4 breaths/min over baseline
Anxiety	
Myoclonus	
Delirium	

Die häufigsten Zeichen und Symptome waren Hypertension (8 PatientInnen), Tachykardie (7 PatientInnen), Erregbarkeit und Unruhe (6 PatientInnen) und Tachypnoe (4 PatientInnen). Sieben von neun PatientInnen entwickelten die Entzugssymptome erst nach Transferierung von der ICU.

Die PatientInnen, die ein Entzugssyndrom entwickelten, erhielten alle neun eine kontinuierliche Infusion eines Opioids und fünf eine kontinuierliche Benzodiazepininfusion. Die verabreichten Opioide waren Fentanyl, Morphin und Hydromorphon. Die PatientInnen, die ein Entzugssyndrom entwickelten, unterschieden sich hinsichtlich des spezifischen Opioids oder Benzodiazepins nicht von jenen, die kein Entzugssyndrom entwickelten. Hinsichtlich der Entwicklung eines Entzugssyndroms war bei kontinuierlicher Opioidinfusion ± Boli und bei Benzodiazepin kontinuierlicher Infusion ± Boli oder nur i.v. Boli kein signifikanter Unterschied zum Nichteintritt eines solchen zu erkennen. Die PatientInnen, die ein Entzugssyndrom entwickelten, erhielten signifikant höhere mittlere Tages- und Spitzen-Dosen von Opioiden (in Fentanyläquivalenten: mittlere Tagesdosis 6,4 versus 1,4 mg; mittlere Spitzendosis 15,5 mg versus 3,7 mg) und höhere Tages-Dosen von Benzodiazepinen (in Lorazepamäquivalenten), im Vergleich zu denen, die kein Entzugssyndrom entwickelten ($p < 0,05$ bei den drei

Aussagen). Außerdem hatten sie mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit ein Muskelrelaxans ($p=0,004$) und Propofol ($p=0,013$) für mehr als einen Tag verabreicht bekommen. Die mittlere Tagesdosis von Haloperidol war in der Gruppe, die ein Entzugssyndrom entwickelte niedriger als in der, die keines entwickelte ($p=0,026$). Das mittlere Alter der Withdrawal-PatientInnen war deutlich unter dem der Non-Withdrawal-PatientInnen ($34,9 \pm 4,6$ versus $50,9 \pm 4,0$ Jahre; $p=0,017$), und hatten öfter die Diagnose eines ARDS ($p=0,017$). (39)

Brown et al. analysierten retrospektiv Daten zu VerbrennungspatientInnen, die mehr als sieben Tage Opioiden und/oder Benzodiazepine als kontinuierliche Infusion erhielten. Alle PatientInnen entwickelten ein Entzugssyndrom mit unterschiedlichem Schweregrad. Die meisten Symptome waren mild ausgeprägt und beeinflussten die Weaningrate nicht. Die Weaningrate von Opioiden und Benzodiazepinen hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Tage mit Entzugssymptomen. Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Gesamtdosen vor Reduzierung, der Dauer der Infusionen oder den Maximaldosen von Benzodiazepinen und Opioiden und dem Entwickeln von Entzugssymptomen. In Tabelle 12 ist das verwendete Grading System dargestellt. (38)

Tabelle 12: Grading System zum Withdrawal übernommen von Brown et al. (38)

Score	Severity of Symptoms	Signs/Symptoms
1	Minimal	Restlessness, Anxiety
2	Mild	Confusion, Diaphoresis, Muscle twitching
3	Moderate	Picking motion
4	Severe	Seizures

Hofbauer et al. beobachteten während dem Weaning in 32% der einbezogenen PatientInnen Withdrawal-Symptome. Diese beschriebenen Symptome waren Agitiertheit, Schwitzen und Zittern. Agitiertheit war das häufigste Entzugssymptom und trat bei 28% aller PatientInnen in milder Form und bei 4% in schwerer Form auf. Zwischen den zwei Altersgruppen (< 60 Jahre bzw. > 70 Jahre) gab es keinen Unterschied in der Inzidenz eines Entzugssyndroms. (41)

Kröll und List konnten bei drei- bis zehntägiger Analgosedierung mit Sufentanil keine Entzugssymptome feststellen. (43)

Wijdicks und Sharbrough untersuchten Daten von PatientInnen auf Intensivstationen mit neu aufgetretenen Krampfanfällen. 33% dieser waren auf Medikamentenentzugssymptome zurückzuführen. Diese PatientInnen erhielten, bis auf einer, Opioide mindestens für sieben Tage intramuskulär, am häufigsten Morphin. Die Krampfanfälle traten zwei bis vier Tage nach abruptem Beenden der Behandlung auf. (49)

Luca et al. befanden, dass eine zusätzliche Gabe von Clonidin zur Analgosedierung mit Midazolam und Fentanyl die Zahl der PatientInnen mit Entzugssymptomen vermindert. (Poster Präsentation) (54)

Bei einer Befragung von deutschen Intensivstationen stellten Martin et al. eine Withdrawal-Inzidenz von 20 - 25% fest, wobei dieser Wert sich nicht nur auf Langzeitsedierung bezieht, sondern alle einschließt. (45)

3.3 Diskussion

Insgesamt zeigt sich im Rahmen der analysierten Studien hinsichtlich der Effekte der Langzeitsedierung, dass sich der Forschungsfokus auf Toleranzentwicklung, Weaning und die Entwicklung von Entzugssyndromen fokussiert. Die restlichen ins Auge gefassten Effekte, finden keine wirkliche Beachtung im aktuellen Forschungsfokus.

Da es sehr schwierig ist Suchbegriffe zu definieren, die auf die Fragestellung genau angepasst sind, war unsere Suche recht breit gefächert und brachte damit auch eine sehr große Zahl an Publikationen. Dennoch gab es nur wenig relevante Artikel. Es gibt generell wenige Studien, die sich mit Langzeitsedierung beschäftigen. Da es keine allgemein gültigen Definitionen beispielsweise des Begriffs Langzeit, oder keine einheitlichen Withdrawal-Scoringssysteme gibt, sind die Studien in diesen Punkten teilweise recht uneinheitlich und schwer zu vergleichen. Da die Keywords meist nicht die primären Endpoints der Studien waren, sind die Daten meist nicht nach Gender, Opioid naiv/erfahren oder anderen individuellen PatientInnenmerkmalen aufgeschlüsselt und es lässt sich schwer sagen, welche PatientInnengruppen besonders gefährdet sind. Außerdem wurden meist keine Inzidenzen veröffentlicht, sondern nur Aussagen zu den Durchschnittsdaten aller PatientInnen. Geringe Toleranzraten können hierdurch verschleiert werden. Es fanden sich keine Daten zum Opioidbedarf bei Wiederaufnahme von PatientInnen, die schon einmal langzeit-sediert waren.

Toleranz: Eine genaue Definition, wann von einer Toleranzentwicklung gesprochen werden kann, wird in den besprochenen Studien nicht gegeben. Die Aussagen der Studien sind recht widersprüchlich, es gibt Studien die beschreiben eine Toleranzentstehung (42, 51, 52) und welche die keine beobachten konnten (37, 43, 47). Genaue Inzidenzen fehlen. Was auffällt, dass die zwei Studien, die Sufentanil mit Midazolam kombinierten und dies mit Sufentanil allein bzw. plus Propofol verglichen, eine Toleranzentwicklung in der Kombination mit Midazolam beobachten konnten. (34, 44) Auch bei Hofbauer war ein starker Dosisanstieg zu beobachten, und in dieser Studie erhielten alle PatientInnen Sufentanil in Kombination mit Midazolam. (41) Anders bei Cohen, hier erhielten alle PatientInnen Alfentanil und Diazepam, es konnte aber keine Toleranzentwicklung

beobachtet werden, wobei die AutorInnen überlegten, dass diese auch nur durch eine Gewöhnung an die Beatmung verschleiert sein könnte. (40)

Insgesamt lässt sich kein Unterschied nach PatientInnen-Merkmalen oder Medikamenten feststellen.

Yu empfiehlt bei Toleranzentwicklung die verabreichten Dosen in Morphin-Äquivalente umzurechnen, da sonst die Gefahr, dass sie Entzugssymptome oder eine Überdosis entwickeln besteht. (55)

In einem Case Report wurde nach 13 Tagen steigender Opioid- und Sedativadosen einem männlichen Verbrennungspatienten zusätzlich Ketamin verabreicht und die Opioiddosen konnten deutlich gesenkt und die Sedierungsqualität wesentlich verbessert werden. (56)

Hyperalgesie: Bei Langzeit-Analgesiedierung wurde keine Studie gefunden, die zur Hyperalgesie Daten erhoben hätte. Manche AutorInnen zählen sie als ein Symptom des Entzugs (38, 39), bei Cammarano trat sie bei 3,6% der PatientInnen auf (39).

Ein Case Report berichtet von einem männlichen Polytrauma-Patienten, der nach sechs Wochen auf der Intensivstation mit steigenden Opioiddosen, eine generalisierte Allodynie entwickelte, die erfolgreich mit kontinuierlichen Lidocaininfusionen behandelt werden konnte. (57)

Kim et al. veröffentlichten 2014 einen Review zur Entstehung von Hyperalgesie und akuter Opioid Toleranz nach intraoperativer Gabe von Remifentanyl. Die meisten Studien kamen zu dem Ergebnis, dass hohe Dosen mit einem erhöhten Risiko verbunden sind. Auch eine lange Verabreichungsdauer und plötzliche Konzentrationsänderungen scheinen die Entstehung einer Hyperalgesie zu fördern. (58) Auf Basis der Ergebnisse von Kim et al. ist zu vermuten, dass das Risiko einer Remifentanyl induzierte Hyperalgesie auch bei langzeitsedierten PatientInnen auf der Intensivstation durch hohe Dosen und eine lange Verabreichungsdauer erhöht ist, jedoch konnten hierzu keine Daten gefunden werden.

Dependence: Zur Entstehung einer Abhängigkeit wurden so gut wie keine Daten gefunden. Porter spricht davon, dass sie selten entsteht (59) und Jacobi erklärt, dass die Gabe von hochdosierten Opioiden über eine Woche zur Neuroadaptation

und Dependence bei PatientInnen die kritisch krank sind führt. (60) Wenn man bedenkt, dass Entzugssymptome entstehen, wenn jemand physisch abhängig ist, ist es plausibel, dass eine gewisse Anzahl an PatientInnen körperlich abhängig ist, denn ansonsten könnten keine Entzugssymptome beobachtet werden.

Weaning: Die vier Studien, die Remifentanil mit anderen Regimen verglichen, konnten alle die Dauer des Weaning deutlich verkürzen (9, 33, 46, 53). Was auch plausibel ist, da Remifentanil eine deutlich geringere kontext-sensitive Halbwertszeit hat, als die anderen verwendeten Opioide. Diese wurde aber nur bis ca. 10 Stunden Infusionsdauer beschrieben (19). Die vier Studien verabreichten Remifentanil zwar deutlich länger (mittlere Infusionsrate bei Breen 147 Stunden), aber ob die Ergebnisse bei noch deutlich längerer Gabe, wie ja durchaus durchgeführt, replizierbar sind, bleibt unklar. Nach Daniell könnten die Kortisollevel in der Vergleichsgruppe von Rozendaal erniedrigt gewesen sein, weil in dieser Benzodiazepine verabreicht wurden, und deshalb die Weaningzeit verlängert wurde. Man hätte die Cortisolspiegel messen müssen, um einen Einfluss von Remifentanil und Propofol zu evaluieren (61).

Auch die zusätzliche Gabe von enteralem Methadon oder Clonidin zum Weaning bzw. zur Analgosedierung, scheint dieses zu verkürzen. (36, 48, 54)

In einem Case Report über einen männlichen drogenabhängigen Patienten konnte dieser nach einem nicht erfolgreichen Weaningversuch durch die Gabe von Dexmedetomidin über sieben Tage ohne die Entstehung von Entzugssymptomen nach acht Wochen auf der ICU erfolgreich von der Beatmung geweant werden. (62)

Withdrawal: Die Ergebnisse sind sehr inkongruent. Bei Sufentanilgabe findet Korak-Leiter eine Withdrawal-Häufigkeit von 100% in verschieden starker Ausprägung, Hofbauer 32% und Kröll 0%. Die Dosen lassen sich nicht vergleichen, da immer unterschiedliche Arten von Werten angegeben sind. Die PatientInnen waren bei Korak-Leiter und Kröll chirurgisch, also lässt sich hier auch kein Trend ablesen. Ich denke, dass die unterschiedlichen beobachteten Häufigkeiten daher kommen, dass es keine einheitliche Definition inklusive Scoringsystem für Withdrawal gibt. Korak-Leiter hatte exakt definierte Werte, die zur Diagnose führen, und natürlich wird in einer prospektiven Studie dann auch

genau auf das Eintreten dieser geachtet. Kröll gibt nur an, dass keine Entzugssymptome auftraten, ohne genauere Angaben, wie diese definiert wären und Hofbauer gibt drei klinische Symptome zur Diagnosestellung an, von denen zwei in Korak-Leiters Kriterien mit einbezogen sind, aber das Zittern nicht. Auch werden bei Hofbauer keine Vitalparameter, wie die Herzfrequenz herangezogen. (34, 41, 43)

Brown und Cammarano verwendeten andere Opioide, wodurch die Vergleichbarkeit weniger gut gegeben ist. Aber auch hier spiegelt sich die Inkongruenz wider. Brown findet eine Withdrawal-Häufigkeit von 100%, wobei die Ausprägung meist schwach ist, und Cammarano eine von 32,1%. (38, 39)

Die Kombination aus Sufentanil mit Midazolam verlängerte die Dauer der Entzugssymptome im Vergleich zur Kombination mit Propofol. (34) Brown fand keinen Unterschied, ob ein Entzugssyndrom entsteht oder nicht, in Bezug auf Maximal- und Gesamtdosen oder die Dauer der Gabe, sondern in welcher Rate die Medikation verringert wurde. (38) Bei Cammarano dagegen spielte die Dosis schon eine Rolle. Aber auch die schnellere Reduzierung der Dosis hatte einen Einfluss, auch wenn dieser nicht statistisch signifikant war. Und zwar waren die Dosen bei den PatientInnen, die ein Entzugssyndrom entwickelten im Vergleich zu denen, die keines entwickelten, deutlich höher (mittlere Tagesdosen Opioide: $6,4 \pm 2,1$ versus $1,4 \pm 0,2$ mg, Benzodiazepine: $37,8 \pm 11,8$ versus $11,1 \pm 3,2$ mg). Durch die retrospektive Aufarbeitung der Daten konnten die AutorInnen nicht sicher sagen, ob die hohen Dosen durch einen erhöhten Bedarf an Analgesie und Sedierung, durch eine Opioid- oder Benzodiazepin-Toleranzentwicklung verursacht wurde, eine ungewollte Überdosierung darstellt, oder eine Kombination dieser Möglichkeiten ist. Cammarano et al. vermuteten am ehesten eine Toleranzentwicklung, da die Dauer der Verabreichung der Medikamente sehr lang war. (39) Chamorro et al. kommentierten zu Cammaranos Studie, dass sowohl die Maximal- als auch die Tagesdosen höher gewesen seien, wie sonst bei sedierten PatientInnen üblich, was auf eine Toleranzentwicklung rückzuführen sei. Wäre ein anderes Sedierungsregimen verwendet worden, wie zum Beispiel eine zusätzliche Clonidingabe, bei dem die hohen Opioiddosen nicht nötig gewesen wären, wäre die Withdrawal-Inzidenz nicht so hoch gewesen. (63)

Generell ist es manchmal schwierig zu sagen, ob ein Entzugssyndrom von Opioiden oder Benzodiazepinen verursacht ist, wenn beide Medikamente

verabreicht wurden. Manche AutorInnen trennen diese deswegen auch nicht. (38, 39) Korak-Leiter kann auch nicht komplett ausschließen, dass die beobachteten Entzugssymptome durch Benzodiazepine verursacht wurden, hält es aber für wahrscheinlicher, dass Entzugssymptome bei IntensivpatientInnen durch Opiode verursacht werden. (34)

Wird die Infusionsrate nicht langsam reduziert, stellten MedizinerInnen aus Korea eine Withdrawal-Inzidenz bei Fentanyl von 47,8% und bei Remifentanyl von 30,8% fest. (64)

Zur Verhinderung eines Withdrawal gibt es verschiedene Empfehlungen. Higgins empfiehlt nach 72 h Infusion die Dosis am ersten Tag um 50% zu reduzieren, um 25% an den nächsten zwei Tagen und danach um 10-15%, nach zweiwöchiger Gabe sollte die Reduzierung der Infusionsrate noch langsamer erfolgen. Falls Entzugssymptome auftreten, sollte die aktuelle Dosis für 24 Stunden beibehalten und danach abhängig von der Symptomatik die Dosis erhöht oder weiter verringert werden. (65) Jacobi schlägt vor die Rate pro Tag um 10% zu reduzieren. (60)

Beim Absetzen der Opioidinfusionen, wenn diese über 72 Stunden verabreicht wurden, scheinen enterales Methadon oder Lorazepam zu helfen. (66-68)

Die Vergleichbarkeit der Studien wird auch durch die Ein- und Ausschlusskriterien erschwert. Einige Studien schließen Nieren- oder Leberfunktionsstörungen aus, die bei sehr kranken PatientInnen häufig sind. Auch schloss beispielsweise Spies PatientInnen aus, die dauerhaft Opiode einnehmen, wobei gerade der Unterschied zwischen diesen und denjenigen ohne interessant gewesen wäre. (35) PatientInnen mit Opioid- bzw. Drogenabusus wurde ebenfalls in einigen Studien ausgeschlossen. (33, 34, 49)

Eine interessante RCT aus Frankreich wurde ausgeschlossen, weil sie auf Französisch publiziert wurde. Es sollen hier die Ergebnisse aus dem Abstract dennoch aufgezeigt werden, da es ja nur wenige RCTs gibt. Verglichen wurde Remifentanyl/Midazolam mit Sufentanyl/Midazolam bei 41 PatientInnen. Die mediane Sedierungsdauer betrug 6 Tage. Toleranz trat in 30% der Remifentanyl- und in 0% der Sufentanyl-PatientInnen auf ($p=0,02$). Die Mediane Weaningzeit

konnte in der Remifentanyl-Gruppe um 74 Stunden reduziert werden ($p < 0,001$).
(69)

Die Frage, warum PatientInnen bei einer Langzeitsedierung einen im Behandlungsverlauf steigenden Opioidbedarf haben, konnte nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Auch wenn hierbei gegensätzlichen Aussagen getroffen werden, scheint es, dass die Toleranzentwicklung und die Entwicklung von Entzugssymptomen bei der Langzeitsedierung von Bedeutung sind. Hinsichtlich der Toleranzentwicklung sticht heraus, dass bei den einbezogenen Studien zu beobachten war, dass es gehäuft zu einer solchen gekommen ist, wenn es in der Medikation zu einer Kombination mit einem Benzodiazepin gekommen ist. Daher ist zu vermuten, dass der Einbezug von Benzodiazepinen in der Langzeit-Analgesiedierung von PatientInnen zu einer höheren Toleranzentwicklung führt, als wenn auf ein Benzodiazepin verzichtet werden kann. Hinsichtlich dem Auftreten von Entzugssymptomen hat sich in den Studien gezeigt, dass im Großteil der Studien Entzugssymptome beobachtet werden konnten. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird jedoch dadurch erschwert, dass unterschiedliche Symptome als Auftreten eines Entzugssymptoms gewertet wurden. Andere Studien wiederum gaben nicht explizit an, was sie unter diesem Zustand verstehen. Eine einheitliche Vorgehensweise wäre daher von Vorteil und würde die objektive Bewertung erleichtern. Auch wenn sich die Analyse daher als schwierig gestaltet und keine wirklich Vergleichbarkeit erlaubt, kann festgehalten werden, dass Entzugssymptome in den meisten Studien zu beobachten waren und dass daher davon ausgegangen werden kann, dass diese bei langzeitsedierten PatientInnen im Regelfall auftreten.

Ich denke, dass Toleranzentwicklung und Entzugssymptome bei Langzeitgabe von Opioiden auf der ICU häufig auftreten, das medizinische Personal dem Thema gegenüber aber nicht sensibilisiert genug ist, diese auch zu erkennen. Eine gute Möglichkeit, wäre die Withdrawal-Intensitäts-Berechnung nach Korak-Leiter (34) routinemäßig während dem Weaning durchzuführen. Dadurch würde ein Entzug früher erkannt und es könnte schneller eine Anpassung der Behandlung durchgeführt werden. Das mögliche Auftreten von Hyperalgesie wird meiner Meinung nach noch weniger in Betracht gezogen und deshalb erst Recht nicht beachtet. Zur Erkennung muss bewusst von einer Toleranzentwicklung

differenziert werden und dies geschieht nur wenn man eine Hyperalgesie als potentiell Ereignis betrachtet. Diese Schlussfolgerung lässt sich auf alle Langzeiteffekte übertragen. Man kann nur diagnostizieren und behandeln, über was man informiert ist.

Zu meiner Arbeit lässt sich abschließend sagen, dass der Versuch alle möglichen Langzeiteffekte abzudecken die Suche sehr ausgedehnt hat und somit eine Vielzahl an Ergebnissen brachte, was das Auffinden relevanter Literatur erschwerte. Das Eingrenzen der Suchbegriffe hätte sicherlich den Anteil der irrelevanten Literatur verringert, aber so konnte ein umfassendes Ergebnis bezüglich der Langzeiteffekte geschaffen werden.

3.4 Conclusio

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Definitionen und Bedingungen der Studien zu uneinheitlich sind und sie deshalb zu unterschiedliche Ergebnisse liefern, um konkrete Schlüsse zu ziehen. Weitere prospektive Studien sind nötig, auch bei Wiederaufnahmen und Operationen von ehemals langzeitsedierten PatientInnen, um diese Themen genauer zu untersuchen.

Die Ergebnisse müssen nach eventuellen Gemeinsamkeiten untersucht werden, um Hintergründe für die Entstehung von Toleranz, Abhängigkeit und Entzug zu liefern.

Es sollten einheitliche Definitionen und Scoringsysteme zur Toleranz und zum Withdrawal geschaffen werden, um den Langzeitaufenthalt von PatientInnen auf der Intensivstation zu verbessern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Opiode nach längerdauernder Gabe nur langsam reduziert werden sollten und vermutlich, wenn möglich, Sufentanil und Midazolam nicht kombiniert werden sollten.

4 Literaturverzeichnis

References

1. Striebel HW. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 8th ed. Stuttgart: Schattauer; 2012.
2. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S, editors. Die Intensivmedizin. 12th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
3. Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, editors. Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
4. DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniak R, Braune S, Buerkle H, et al. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS Leitlinie 2015) aktueller Stand 08/2015. . 2015.
5. Freye E. Opiode in der Medizin. 8th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2010.
6. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*. 2007;11(6):R124.
7. Thiel H, Roewer N. Anästhesiologische Pharmakotherapie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
8. 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 Dec;29(12):2258-63.
9. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten AR, Foudraïne NA, et al. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):291-8.
10. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2983-91.
11. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1325-9.

12. Zhou Y, Jin X, Kang Y, Liang G, Liu T, Deng N. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. *Crit Care*. 2014 Jun 16;18(3):R122.
13. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med*. 1998 May;26(5):947-56.
14. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 6;1:CD010269.
15. Haddad IY, Reyburn-Orne TL, Abdouni R, Youssef TH. Impact of standardized clinical practice guideline on methadone exposure and hospital length of stay in children with iatrogenic opioid dependence. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. 01 May 2011;183 (1 MeetingAbstracts).
16. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992 Mar;76(3):334-41.
17. Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T, editors. *Intensivmedizin*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
18. Heidegger T, Minto CF, Schnider TW. Modern concepts in pharmacokinetics of intravenous anesthetics. *Anaesthesist*. 2004 Jan;53(1):95-110.
19. Albrecht S, Hering W, Schuttler J, Schwilden H. New intravenous anesthetics. Remifentanyl, S(+)-ketamine, etanolone and target controlled infusion. *Anaesthesist*. 1996 Dec;45(12):1129-41.
20. Schonhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, et al. Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society. *Pneumologie*. 2014 Jan;68(1):19-75.
21. Koppert W. Opioid-induced analgesia and hyperalgesia. *Schmerz*. 2005 Oct;19(5):386,90, 392-4.
22. Rosenbaum JS, Holford NH, Sadee W. Opiate receptor binding-effect relationship: sufentanyl and etorphine produce analgesia at the mu-site with low fractional receptor occupancy. *Brain Res*. 1984 Jan 23;291(2):317-24.
23. Perry DC, Rosenbaum JS, Kurowski M, Sadee W. 3H]Etorphine receptor binding in vivo. Small fractional occupancy elicits analgesia. *Mol Pharmacol*. 1982 Mar;21(2):272-9.
24. Niemegeers CJ, Schellekens KH, Van Bever WF, Janssen PA. Sufentanyl, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs. *Arzneimittelforschung*. 1976;26(8):1551-6.

25. Freye E, Latasch L. Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003 Jan;38(1):14-26.
26. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006 Mar;104(3):570-87.
27. Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie.* 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2012.
28. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag.* 2008 May-Jun;4(3):123-30.
29. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie.* 17th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.
30. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect.* 2002 Jul;1(1):13-20.
31. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):2122-32.
32. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, Gonzales JP, Guntupalli KK, Park PK, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1083-8.
33. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, 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 Jun;9(3):R200-10.
34. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, et al. Withdrawal following sufentanyl/propofol and sufentanyl/midazolam. Sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med.* 2005 Mar;31(3):380-7.
35. Spies C, Macguill M, Heymann A, Ganea C, Krahne D, Assman A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2011 Mar;37(3):469-76.
36. Wanzuita R, Poli-de-Figueiredo LF, Pfuetzenreiter F, Cavalcanti AB, Westphal GA. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Critical Care.* 2012 2012;16(2):R49.

37. Bouillon T, Groeger P, Kietzmann D. The pharmacokinetics of piritramide after prolonged administration to intensive care patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2004 Sep;21(9):673-8.
38. Brown C, Albrecht R, Pettit H, McFadden T, Schermer C. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. *Am Surg.* 2000 Apr;66(4):367,70; discussion 370-1.
39. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998 Apr;26(4):676-84.
40. Cohen AT, Kelly DR. Assessment of alfentanil by intravenous infusion as long-term sedation in intensive care. *Anaesthesia.* 1987 May;42(5):545-8.
41. Hofbauer R, Tesinsky P, Hammerschmidt V, Kofler J, Staudinger T, Kordova H, et al. No reduction in the sufentanil requirement of elderly patients undergoing ventilatory support in the medical intensive care unit. *Eur J Anaesthesiol.* 1999 Oct;16(10):702-7.
42. Kolenda H, Gremmelt A, Rading S, Braun U, Markakis E. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(10):1193-9.
43. Kroll W, List WF. Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient? *Anaesthesist.* 1992;41(5):271-5.
44. Luger TJ, Hill HF, Schlager A. Can midazolam diminish sufentanil analgesia in patients with major trauma? A retrospective study with 43 patients. *Drug Metabol Drug Interact.* 1992;10(1-2):177-84.
45. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care.* 2005 Apr;9(2):R117-23.
46. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2007 Jan;98(1):76-82.
47. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007 Apr;106(4):687,95; quiz 891-2.
48. Walz M, Mollenhoff G, Muhr G. In Process Citation. *Chirurg.* 1999 Jan;70(1):66-73.
49. Wijdicks EF, Sharbrough FW. New-onset seizures in critically ill patients. *Neurology.* 1993 May;43(5):1042-4.

50. Al MJ, Hakkaart L, Tan SS, Bakker J. Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Crit Care*. 2010;14(6):R195.
51. Martinez Melgar JL, Moreno Lopez E, Pais Almozara A, Sanchez De Dios T, Freitas Ramos S, Saborido Paz E, et al. Experience in using remifentanil for long-term sedation (>72 hours) in critically ill patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2010. September 2010;36:S99.
52. Moriarty B, Lamb RC, Durack A, May C, Smith CH, Fagan C, et al. Analgesia requirements in toxic epidermal necrolysis: Unmeasured and unmet?. *Br J Dermatol*. 2013. July 2013;169:57-8.
53. Meurant F. Remifentanil versus sufentanyl narco-sedation in a surgical and medical critical care unit with prevention of narcotic-induced hyperalgesia: a randomized double blind study. *Crit Care*. 2006;10(Suppl 1):P437.
54. Luca Vasiliu I, Mirea LE, Balanescu A, Ungureanu RI, Pavelescu D, Grintescu IM. Centrally acting alpha2-agonists added to sedation/analgesia regimen has opioid sparing effects in trauma patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2011. June 2011;28:178.
55. Yu X. Analgesic management of chronic pain patients in the ICU. *ICU Director*. 2013 2013;4(5):217-22.
56. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK, Felbinger TW. Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg*. 2004 SEP 2004;99(3):893-5.
57. O'Donnell BB, Estebe JC, Depinto M, Edwards WT. Continuous lidocaine infusion for intractable allodynia in an ICU patient. *Anesth Analg*. 2011. May 2011;112 (5 SUPPL. 1).
58. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol*. 2014 May 8;5:108.
59. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 1980 Jan 10;302(2):123.
60. 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 Jan;30(1):119-41.
61. Daniell HW. Does remifentanil shorten ventilator maintenance, midazolam prolong it, or both alter its duration? *Intensive Care Med*. 2009 Sep;35(9):1649,009-1539-8. Epub 2009 Jun 17.
62. Multz AS. Prolonged dexmedetomidine infusion as an adjunct in treating sedation-induced withdrawal. *Anesth Analg*. 2003 01 Apr 2003;96(4):1054-5.

63. Chamorro C, Romera MA, Martinez JL. Withdrawal syndrome and tolerance to sedatives and analgesics in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1999 Nov;27(11):2602-4.
64. 이경아, 김수희, 조주희, 안지현, 손은선, 김성은, et al. Tapering of Opioid Analgesics Injected to the Patients Hospitalized in Surgical Intensive Care Unit. *Journal of Korean Society of Health-System Pharmacists*. 2012 2012;29(4):384-93.
65. Higgins TL, Jodka PG, Farid A. Pharmacologic approaches to sedation, pain relief and neuromuscular blockade in the intensive care unit. Part II. Analgesia. *Clinical Intensive Care*. 2003 September/December 2003;14(3-4):91-8.
66. Altintas ND, Izdes S, Alaybeyoglu F, Aksoy M. Lorazepam may Offer Help when Weaning Patients from Prolonged Sedation with Opioids in the Intensive Care Unit. *Intensive Care Med*. 2013 OCT 2013;39:S420-1.
67. Al-Qadheeb NS, Roberts RJ, Griffin R, Garpestad E, Ruthazer R, Devlin JW. Impact of enteral methadone on the ability to wean off continuously infused opioids in critically ill, mechanically ventilated adults: a case-control study. *Ann Pharmacother*. 2012 Sep;46(9):1160-6.
68. Roberts R, Benoit M, Murphy L, Garpestad E, Devlin J. Impact of enteral methadone on the ability to wean continuously-infused fentanyl in critically ill adults. *Critical Care Medicine*. Conference: 39th Critical Care Congress of the Society of Critical Care Medicine's Miami Beach, FL United States. Conference Start: 20100109 Conference End: 20100113. Conference Publication: (var.pagings). 2009 December 2009;37(12 SUPPL):A481.
69. Baillard C, Cohen Y, Le Toumelin P, Karoubi P, Hoang P, Ait Kaci F, et al. Remifentanil-midazolam compared to sufentanil-midazolam for ICU long-term sedation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005 May;24(5):480-6.

