



ATT BEMÖTA NYFÖDDA BARN SMÄRTA

4. Nordiska kongressen om Barn och Smärta, 2007

Elisabeth Norman

Neonatalavdelningen Universitetssjukhuset, Lund

Definition av "smärta"

- "Obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse associerad till en verklig eller potentiell vävnadsskada"
- "Smärta är en subjektiv upplevelse"
- "Varje enskild individ lär sig förstå innebörden av ordet genom skaderelaterade upplevelser tidigt i livet"

International Association for the Study of Pain 1994

Utvidgad definition av smärta

- Upplevelse av smärta är en nedärvd "livskvalitet" som finns hos alla organismer med ett nervsystem.
- Beteende påverkan till följd av smärta utgör den infantila formen av smärtuttryck och skall inte undervärderas

Anand and Craig Pain 1996

Nyfödda barn kan känna smärta

- 1987 rapporteras för första gången negativa peri-och postoperativa effekter (hormonella, metabola och cirkulatoriska) till neonatal kirurgi utan analgesi

Anand et al, Lancet 1987

Ju mindre barn desto mer smärta..

- Prematura barn reagerar mer på smärtstimuli
 - lägre smärtrösklar
 - central och perifer sensitisering
 - större receptiva områden
 - kontralateral inhibition
 - CNS-plasticitet

Fitzgerald et al

Dev Med Child Neurol 1988, Pain 1989, Pain 1994

..och ju mer seneffekter

- Kraftig eller itererad neonatal smärta kan ge bestående neurologiska och neuropsykologiska störningar

Taddio A et al, Lancet 1995,1997, JAMA 2002

Johnston CC et al, Pediatrics 1996

Anand KJ, Biol. Neonates 1998

Grunau R, Oberlander T, Pediatrics 2001

m.fl

Fullgångna nyfödda barn till friska mödrar (n=21) och mödrar med diabetes (DM)(n=21)

- upprepade hälstick för B-glucos vid 24-36 timmars ålder (DM-barn)
- venprov för PKU

Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J, JAMA 2002

Table 2. Outcome Measures Used to Assess Pain During Venipuncture for Newborn Screening Test

	Median (25th, 75th Percentile), %		P Value
	Infants of Diabetic Mothers (n = 21)	Normal Infants (n = 21)	
Grimacing score			
Baseline	0 (0, 0)	0 (0, 1.7)	.27
Skin cleansing*	22.2 (0, 77.5)	0 (0, 15)	.03
Skin puncture*	81.7 (67.5, 100)	40 (13.3, 86.7)	.01
Visual analog scale			
Baseline	0 (0, 0)	0 (0, 0)	.32
Skin cleansing*	0 (0, 39.3)	0 (0, 0)	.02
Skin puncture*	69 (52.8, 80.3)	5 (0, 60.5)	.002
Crying time			
Baseline	0 (0, 0)	0 (0, 0)	.32
Skin cleansing*	0 (0, 42.2)	0 (0, 0)	.14
Skin puncture*	40.2 (15.2, 92.2)	0 (0, 54.8)	.03

*Number is 20 for infants of diabetic mothers.

Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. JAMA. 2002 Aug 21;288(7):857-61.

- Prematurfödda barn har ett förändrat cortisolsvar, korrelerat till antalet smärtsamma procedurer de genomgått
Grunau et al, Pediatrics 2004, Pain 2005
- IVH hos prematurfödda barn påverkar inte deras smärtsvar
Oberlander T et al, Pediatrics 2002

- Bestående strukturella spinala och supraspinala skador till följd av repetitiv neonatal smärta
Peters JW et al, Pain 2005
- Nya studier vittnar om kortikal aktivering vid smärtstimuli
Bartocci et al, Pain 2006, Slater et al JNS 2006
- Foster och smärta?
Derbyshire S, BMJ 2006

Prematura vs fullgångna barn

Det prematura barnet

- har ett mer omoget CNS, känsligt i en fas av hastig tillväxt och utveckling under NICU-tiden
- är väldigt känsliga för överstimulering, men behöver positiv stimuli för att utvecklas (NIDCAP).
- har färre/andra förutsättningar för att visa obehag/stress/smärta

Barn i NICU utstår mycket smärta

- Grundsjukdom/tillstånd
- Neonatal intensivvård och "litenhet"
- Invasiva procedurer
Barker DP and Rutter N, Arch Dis Child 1995
Porter FL, Anand KJ, Res Clin Forums 1998
Simons S et al, Arch Ped Adol Med 2003
Whyte S et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000
Simon L et al, Crit Care Med 2004



Barnens rätt till smärtfrihet

Alla nyfödda barn – fullgångna och prematura – erfar smärta och har behov av och självklar rätt till smärtfrihet

- International Evidence-Group for Neonatal Pain; Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn 2001
- Swedish guidelines for prevention and treatment of pain in the newborn infant 2002

Kunskap saknas!

Att objektivt mäta smärta hos nyfödda
är svårt.....

.....att adekvat behandla dessa barns
smärta är fortfarande omöjligt

Otillräcklig farmakologisk kunskap

Internationella och nationella riktlinjer

The Neonatal Pain Control group

Skapad av FDA och NIH 2003 – NDDI workshop I

- Smärta vid invasiva procedurer
- Seding och smärtfrihet under respiratorvård
- Lindring av postop stress/smärta efter neonatal kirurgi

Internationella och nationella riktlinjer

- Framtida studier, design
- Prioritering av läkemedel för evidens-basering
- Etiska frågeställningar
- Kartlägga kunskapsbrist
- Framtida forskningsbehov

Clinical Therapeutics 2005

Pediatrics vol 117 (3) mars 2006

Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 11 2006

Tänk efter före!

Minimera antalet procedurer;

- "samla ihop" provtagning
- venös provtagning
- centrala katetrar –
navelkatetrar, PK, artärnål
färre stick för PVK? in- och utfart?

Tänk efter före!

Planera interventionerna - NIDCAP

- Överväg vad barnet orkar med och när
- Var alltid två personer hos barnet
- Amma/mata före/samtidigt med proceduren
- Provtagning hud mot hud + napp
- Stöd barnet under proceduren vila sen!
- Ge paus när barnet behöver
- Paus med vila efteråt

Johnston CC 2003, Ludington-Hoe SM 2005, Holsti L 2005 m.fl



Evidence based medicine (EBM)

Stort behov av evidensgradering/basering
all läkemedelsbehandling till nyfödda

I vårt PM anges evidensgrad med

*** fullgod evidens

** studier publicerade, viss kunskap om
preparatets effekt

* klinisk erfarenhet, studier saknas

Procedurrelaterad smärta

Profylaktiskt – även vid pågående infusionsbeh!

- Amning/mat + napp
- Glucos + napp
- Lokalanestetika
- Bolusdos analgetika/sedativa
- Kloralhydrat * ex vid MRI (35 mg/kg peroralt)
- Kombinationsbehandling

Glucos ***

Om möjligt mat före;

Därefter **0,2-1 ml Glucos 300 mg/ml** + napp
max två minuter innan stick. Additiv effekt!

Gradin M, Early Hum Dev 2004

Samtidig EMLA® saknar additiv effekt hos
fullgångna

Abad F et al, Acta Pediatr 2001

EMLA® - Lidocain-Prilocain ***

I Sverige registrerat enbart till fullgångna
barn pga risk för methemoglobinemi

0-3 mån max 1 gång/dygn (1 tim)

30 gv max 0,5 gång/dygn (1 tim)

>26 gv enstaka doser

Taddio A, Ohlsson A et al, Pediatrics 1998

EMLA®

Kontraindikationer

- Samtidig behandling med andra farmaka som kan ge methemoglobinemi ;
Prilocain (Citanest®), sulfa, NO
- Sepsis

Har ingen effekt vid hålstick!

Larsson B et al, Acta Anaest Scand 1995

Stevens B et al, J Dev Behav Pediatr 1999

Övrig lokalanestesi

- **Xylocain®** (Lidocain)**
Inj Xylocain® 10 mg/ml 0,3-0,5 ml/kg
- thoraxdrän, PK (friläggning) etc
Gel Xylocain® - KAD
- Tetracain - ingen risk för methemoglobinemi

RCT; Morfin+Tetracain/Tetracain/placebo
vid PK visar ingen effekt av Tetracain.

Taddio et al, JAMA 2006

Intravenös analgetika

Inj Morfin 0,4 mg/ml **

Spontan andning;

Prematur 0,025 – 0,05 mg/kg i.v.

Fullgången 0,05 – 0,1 mg/kg i.v.

Under respiratorbehandling 0,1 – 0,2 mg/kg i.v.

Ifrågasatt effekt Anand KJ et al Clin Ther 2005

Intravenös sedativa – vid oro

Inj Midazolam®/Diazepam® 0,5 mg/ml *

Spontan andning;

Prematur 0,025 – 0,05 mg/kg i.v.

Fullgången 0,05 – 0,1 mg/kg i.v.

Under respiratorbehandling 0,1 mg/kg i.v.

Stark avrådan från Bensodiazepiner!

Anand KJ Clinical Therapeutics 2005

Premedicinering vid Intubation

Intubation **utan premedicinering skall enbart ske**

- i akut situation direkt efter födelsen på förlossningssal/operationsavdelning
- intravenösa infarter inte hinner etableras.

Det finns ingen evidens-baserad strategi för optimal premedicinering inför intubation

Premedicineringen bör om möjligt "skräddarsys"

- Vilka förutsättningar föreligger?
 - plats?
 - akut /subakut / planerat?
 - intravenösa ingångar?
- Vilken gestationsålder, postnatal ålder?
- Vilket sjukdomstillstånd?
- Vilket syfte med intubationen?
- Fortsatt planerad vård?

- **Traditionell premedicinering ***

- inj Atropin **0,01**- 0,02 mg/kg
- inj Morfin 0,1- 0,3 (**0,4**) mg/kg
- ev. inj Midazolam ® /Diazepam®
0,05 - **0,1** mg/kg
- ev inj Tracrium® 0,5 mg/kg

Morfin ger **full effekt först efter ca 10 minuter**;
denna tid bör om möjligt respekteras då barnet
annars ej erhåller adekvat smärtstillning

- **Alternativa farmaka** i Lund

(för cirkulatoriskt stabila barn > 2 kg *,
studie pågår avseende mindre barn)

- inj Robinul® 0,005 mg/kg
- inj Pentothal® 2-3 mg/kg (3 mg >1000g)
- inj Celocurin® 2 mg/kg
- inj Ultiva® (remifentanil) 0,75 µg/kg

**Administreras snabbt i nämnd ordning med
intubation snarast därefter**

Smärtskattning

Inte förrän vi fått tillförlitliga "mätinstrument" för att objektivt skatta neonatal smärta, kan vi förse svårt sjuka barn med adekvat analgesi

- Smärtskalor (L Jylli)
- HFV (V Lindh)
- Handsvett galvanometri (M Ericsson)
- Saliv-Cortisol (E Mörelius)
- EEG (Lund)
- NIRS (M Bartocci)

Smärta kan vara svårt att skatta

- då den yttrar sig väldigt olika hos olika barn.
- ffa hos de mest prematura och de svårast sjuka barnen

Smärta / Stress?

- Hos ffa de prematura barnen kan det vara svårt att utskilja stress från smärta
- Stress kan öka smärtkänsligheten
- Stress kan många gånger åtgärdas med enbart omvårdnadsåtgärder

Hos ffa de prematura barnen är därför omvårdnadsåtgärder alltid förstahandsåtgärd innan eventuell farmakologisk behandling

Smärtskattning

Smärta skall

- skattas
- åtgärdas
- följas upp med ny skattning efter åtgärd
- dokumenteras

Smärtskattning

- **alltid** vid misstanke om smärta/stress/obehag (postoperativt, thoraxdrän, VE-märke, sepsis...)
- vid respiratorbehandling

Använd fantasin – kan detta barn ha ont eller dålig välbefinnande av någon anledning?

Smärtskattning

Sker med i Lund med

- ALPS 0 - kontinuerlig smärta/stress/obehag hos prematura barn < 37 gv
- ALPS 1 - kontinuerlig smärta hos barn \geq 37gv
- PIPP-skalan - procedurrelaterad smärta (alla)

ALPS 0/1

- Skattar kontinuerlig smärta (stress,oro) hos nyfödda
- En "femte vitalparameter", bedside
- Enkel och snabb
- Apgar - mode

Oavsett pågående analgetisk behandling;

ALPS ≥ 3 ;

1. stödjande intervention enl. NIDCAP

ALPS ≥ 5

1. stödjande intervention enl. NIDCAP

2. intensifierad ALPS skattning , var 5:e minut i 15 minuter.

ALPS ≥ 5 i 15 minuter;

3. Inj Morfin 0,15 mg/kg och fortsatt ALPS-skattning en gång/tim

SmärtBehandling

Behandla utefter smärtskattning!

Behandla **alltid** vid uppenbart skäl till smärta

- postoperativt
- vid thoraxdränage
- efter vacuumextraktion
- efter accidentellt subcutana infusioner
- etc**ifrågasätt alltid!**

Följ upp med ny smärtskattning efter smärtlindrande intervention!

Lindrig - måttlig smärta

- Mixtur Paracetamol 24 mg/ml ***
- Rektal lösning Paracetamol 20 mg/ml ***
- Supp. Paracetamol 60 mg ***
- Inf Perfalgan® 10 mg/ml*

- NSAID? Ibuprofen? (PDA-behandling!)
- Kodein?

Paracetamol

Perifer och central effekt..

- Ineffektivt i dos 20 mg/kg för att minska smärta vid hålstick.
Shah V, Arch Dis Child Fetal Neon Ed 1998
- Supp. Paracetamol 20 mg/kg ger klinisk effekt efter enbart första dosen efter VE.
Ingen effekt alls på smärtskattning.
van Lingen et al, Eur J Obst Gyn Reprod Biol, 2001

Paracetamol

Farmakokinetiska studier;
sex studier på barn gv 28–64 och postnatal
ålder 0–6 mån

- Långsam absorbtion och elimination hos nyfödda, lägre hos prematura
- Rektal biotillgänglighet som oral hos nyfödda, sämre hos prematurer
Anderson et al, Anesthesiology, 2002

Paracetamol p.o./p.r.***

	Laddningdos	Underhållsdos
28 – 31 gv	25 mg/kg	15 mg/kg x 2
32 – 36 gv	25 mg/kg	15 mg/kg x 3
>36 gv	25 mg/kg	15 mg/kg x 4
>2 mån	25 mg/kg	15 mg/kg x 6

Efter 3 dygns behandling bör dosen reduceras med 25%

Paracetamol i.v. *

Inf Perfalgan® 10 mg/ml *

Till fullgångna

Neonatalt 7,5 mg/kg x 4 (30 min)

1-3 mån 10-15 mg/kg x 4 (20-30 min)

Kan ev ges till prematura barn, då med längre doseringsintervall

Studier saknas, finns enbart på Propacetamol

Kraftig ihållande smärta

- Morfin **
 - stötdos, infusion
- Ketobemidon *
 - stötdos
- Kombinationsbehandling * med
med paracetamol, (midazolam, catapressan)

Efter smärtskattning! Övervaka andning och BT!

Morfin **

Intermittenta doser

Spontan andning;

Prematur 0,025 – 0,05 mg/kg i.v.

Fullgången 0,05 – 0,1 mg/kg i.v.

Under respiratorbehandling 0,1 – 0,2 mg/kg i.v.

Om frekventa intermittenta doser
rekommenderas infusionsbehandling

Morfin **

Infusionsbehandling;

10 – 30 µg/kg/h, eventuellt mer vid behov

Startdos;

Prematura 10 - 20 µg/kg/h

Fullgångna 20 - 30 µg/kg/h

och därefter titrering till önskvärd effekt

Låg kontinuerlig infusionsdos efterträvas med tillägg av små stöddoser inför procedurer

Simons Sem Fetal Neonatal Med 2006

Ketobemidon 0,1 mg/ml *

Ges ffa postop till fullgångna barn i dos

0,025 – 0,050 mg/kg x 6 x 8

Postop ges morfin/ketobemidon i kombination med paracetamol *, med succ. seponering till enbart paracetamol

Morfin – bra eller dåligt?

Simons et al, JAMA 2003

150 prematura barn, gv 27-32 i respirator
randomiserades till morfin eller placebo

- analgetisk effekt ingen skillnad
- färre IVH i Morfin-gruppen ($p=0.04$), men i övrigt ingen skillnad i neurologiskt utfall
- studien ger inget stöd för rutinmässig morfinbehandling till prematurer i respirator

NEOPAIN – Neurological Outcomes and Pre-emptive Analgesia in Neonates

Anand et al, Lancet 2004

898 prematura barn i resp, gv 23-32

Rand till infusionsbeh placebo eller morfin

laddningsdos 0,1 mg/kg

gv 23 – 26; 10 µg/kg hour

gv 27 – 29; 20 µg/kg hour

gv 30 – 32; 30 µg/kg hour

+ extra stötdoser vb (klinisk bedömning)

NEOPAIN

- Ingen sign skillnad avseende totalt utfall (neonatal död, IVH eller PVL).
- Barn utan extra stötdoser –
Mo sämre totalt utfall (24% vs 15%) och mer svår IVH (9% vs 3%) jmf placebo.
- Placebo **med** stötdoser sämre totalt utfall än utan stötdoser ($p < 0,0001$)
- Mo-grupp **med** extra stötdoser störst risk för IVH

NEOPAIN

- Ingen skillnad i smärtsvar vid tracheal sugning
- Placebo-grupp behövde mer stötdoser
- I morfin-gruppen
 - lägre hjärt- och andningsfrekvens, **blodtryck(!)**
 - längre respiratortid och längre tid till full enteral uppfödning
- Long term outcome?

NEOPAIN

- Kontinuerlig infusionsbehandling med morfin minskar inte frekvensen av IVH, PVL eller död.
- Extra stötdoser morfin är associerade med ökad risk för försämrat totalt neurologiskt utfall eller död
- Morfin minskar i denna studie kliniska tecken till smärta, men kan också ge upphov till besvärliga biverkningar

NEOPAIN

“We conclude that continuous morphine infusions do not increase the vulnerability of ventilated preterm neonates to early adverse neurological events, except in neonates who are hypotensive **before** morphine therapy or those receiving doses higher than 10 µg/kg/hour

Anand et al, Lancet 2004

NEOPAIN - Secondary results

- Hypotension var associerat till
 - låg gestationsålder (gv 23-26)
 - morfin-infusioner och extra stötdoser morfin
- IVH och död ass till tidigare förekommande hypotension, ej morfinberoende

Morfin kan användas utan risker, men med försiktighet till väldigt prematura barn och redan hypotensiva barn

Hall RW, Anand KJ et al, Pediatrics 2005

NEOPAIN - procedursmärta

Smärtsvar (PIPP,DAN) till 3 separata hålstick;

- T1 - före laddningsdos
- T2 - 2-3 timmar efter laddningsdos
- T3 - 20-28 timmar efter laddningsdos

Plasma-morfin nivåer vid T3

Ingen sign skillnad i smärtsvar jmfr placebo

Ingen korr nivåer plasma-morfin och smärtsvar

Carbajal R, Anand KJ et al, Pediatrics 2005

och fler studier....

- 126 nyfödda barn i resp (gv 25-42)
randomiserade till morfin eller placebo
Plasma-noradrenalin lägre hos morfinbarnen
Simons S et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005
- Individuellt morfinbehov utefter genetisk
uppsättning opioidreceptorer? Simons et al 2004

There is insufficient evidence to recommend routine use of opioids in mechanically ventilated newborns. Opioids should be used selectively, when indicated by clinical judgment and evaluation of pain indicators. If sedation is required, morphine is safer than midazolam. Further research is needed.

Bellu R et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005

Sedering i respirator

- Utefter diagnos – är det indicerat?
- Behövs det?

Fullgångna barn –

Startdos; Inf. Morfin 10µg/kg/h +

Inf. Midazolam 0,05-0,1 mg/kg/h

Prematura barn - bara vid behov, smärtskatta!

Om stötdoserna överskrider infusionsmängd:

Startdos; Inf. Morfin 5-10 µg/kg/h

Abstinens och "weaning"

4-5 dagars behandling medför risk för abstinens

Alltid successiv uttrappning

- prematurernas abstinens svårtolkad!
- extubation planeras efter uttrappning
- hastighet bedöms individuellt efter
behandlingstidens längd (20-50 % första
dygnet därefter ca 10%/dygn)

Komb med bensodiazepin hos fullgångna;
stötdoser eller infusionsbehandling

Clonidin (Catapressan®) *

Till fullgångna barn

- **stötdos** 1-2 µg/kg iv alt. 2-4 µg/kg po x 4-6 (8)
infusion 0,1-0,3 µg/kg/h (under 10 min!)
total dygnsmängd 2,5-7,5 µg/kg
- starta behandling i kombination med
minimidos morfin, trappa först ut morfin.

Till prematurer?

Clonidin anses CNS-protectivt.

Laudenbach V, Lagercrantz H et al, Anesthesiology 2002

Neonatal smärtforskning efterlyses

Djurexperimentella studier/laboratoriestudier

Kliniska studier

- Smärtskattningsmetoder
- Interventionsstudier
- Farmakokinetiska studier
- Farmakogenetiska studier
- Uppföljningsstudier

“Much more research is needed in this field to formulate a scientifically sound, evidence-based, and clinically useful framework for management of anesthesia and analgesia in neonates”

Anand et al, Neonatal Pain Control Group
Newborn Drug Development Initiative workshop
Clin Ther, 2005

TACK!

elisabeth.norman@med.lu.se