

Sedering vid intensivvård av barn

Disposition

A	Bakgrund	1
	1 Grundprinciper	2
	2 Översiktligt praktiskt tillvägagångssätt	3
B	Läkemedel	4
	Översikt	4
C	Avslutande av smärtbehandling-sedering/abstinens/delirium	5
D	Konvertering från intravenös till peroral administrering	7
E	Lathund läkemedel och doser vid sedering	8
	1 Alfa-2 agonister, NMDA-blockerare	8
	2 Bensodiazepiner	8
	3 Opioider	9
	4 Övriga läkemedel	10
	5 Topikal anestesi	10
	6 Antidoter	11
	7 Illamående, obstipation och klåda	11
F	Referenslista	12-17

Björn A Larsson ÖL Med Dr
Stefan Lundeberg ÖL Med Dr
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
171 76 Stockholm

A - Bakgrund

Hur påverkas ett omoget centralt nervsystem (CNS) av våra läkemedel?

Barn som intensivvårdas behöver oftast någon form av sedering för att acceptera behandlingen och komma till ro. En trygg och stressreducerad miljö kring barnet påverkar också behovet av sedering. Här har den pediatrika intensivvården mycket att lära av neonatalvården där NIDCAP-begreppet (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) är integrerat i vården. Med ny teknik, som t.ex. respiratorbehandling via NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist - Maquet®) som kräver högre vakenhetsgrad, kan behovet av sedering minska ytterligare.

Redan i gestationsvecka 24 anses det att thalamo-corticala förbindelser finns etablerade. Detta utgör förutsättningen för ett funktionellt CNS avseende bla. nociception. Mellan vecka 34 och upp till 2 (3?) års ålder föreligger en maximal synaptogenes – tillväxtpurt. Förutom en enorm tillväxt av nervceller genomgår hjärnan stora strukturella förändringar där ett stort antal nervceller normalt avvecklas/dör – detta kallas apoptos. Vi tror att hjärnan under denna period kan vara mer sårbar för de läkemedel vi använder i samband med anestesi och sedation. Alla våra analgetika, sedativa och hypnotika har receptorer i CNS som målorgan. Den skadliga mekanismen skulle kunna vara att våra läkemedel t.ex. inducerar en oönskad apoptos under vissa kritiska perioder av CNS utveckling och att vi därmed påverkar hjärnans slutgiltiga konfiguration. Den oro man idag känner är att kognitiva funktioner och även beteende funktioner kan påverkas negativt.

Idag föreligger inga konklusiva data från humanstudier som klargör om/hur skadligt det är att bli sövd eller sederad tidigt i livet. I en välskriven review från år 2014 av Sinner, Becke och Engelhard redovisas de data som finns publicerade avseende djur och humanstudier. Avseende humandata har flera retrospektiva studier publicerats men utan att kunna lämna helt konklusiva svar (Sun 2016). Data från prospektiva humanstudier är sparsamma och ibland motsägelsefulla. Tre stora multicenterstudier försöker belysa frågeställningen: PANDA studien (Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment 2014), GAS studien (General Anesthesia and Spinal 2017), MASK studien (Mayo Safety in Kids 2015, 2018).

Sammanfattningsvis finns det idag inga konklusiva bevis för att enstaka kirurgi innefattande anestesi skulle vara skadligt för den växande individen.

Vi vet alltså mycket lite om hur våra läkemedel påverkar det växande barnet och ett omoget CNS (Hansen 2009, Bercker 2009, Loepke 2010, Durrmeyer 2010, Pontén 2011, Vet 2013, Jevtovic-Todorovic 2013, Sinner 2014). Trots att vi är osäkra på hur våra läkemedel påverkar barnets utveckling anser vi att vi måste sedera och smärtbehandla och att avstå från detta är oetiskt. Det finns idag bevis att obehandlad smärta och stress kan medföra icke önskvärda seneffekter (Anand 1987, Taddio 1997, Grunau 2006, Davidson 2013, McPherson 2014).

Den rekommendation som föreligger idag är att - om möjligt - avstå kirurgi/anestesi tidigt i livet. För de patienter som hamnar på IVA finns förstås inte det valet.

Farmakokinetik/farmakodynamik/effektutvärdering. Att bedriva sedering i ett pediatrikt patientmaterial är en utmaning. Patienten kan vara alltifrån prematurfödd till en stor tonåring. För barn i skolåldern och uppåt brukar det gå bra att approximera farmakokinetik och farmakodynamik från vuxenvärlden (dos-kg), men detta gäller inte för de mindre barnen (Fassoulaki 2010, Prescilla 2012, Anderson 2012). Barn som vårdas på intensivvårdsavdelning har intravenös infart varför den administrationsvägen är naturlig att använda. I vissa situationer och i speciella fall kan alternativa administreringsvägar användas.

Det är svårt att med stor noggrannhet tolka/avläsa det preverbala barnets stressnivå, dess behov av sedering, sederingsgrad samt även tachyfylixiproblematik och abstinensuttryck men idag finns instrument som används internationellt som t.ex. Comfort-B skalan (Ista 2005, Anand 2010, Andropoulos 2012, Boerlage 2015).

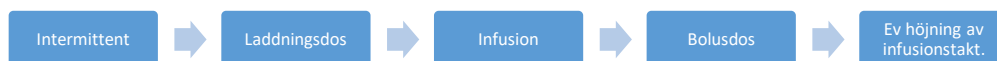
Sammantaget vet vi idag för lite för att säkert kunna fastställa att vår smärtbehandling och sedering är optimal. De förslag som skissas här nedan bör ses ur det perspektivet.

1 Grundprinciper för sedering

- Att intervensera och att sedera så lite som möjligt.
Minimera stimuli! På Neonatalavdelningar används sedan länge bekant NIDCAP-konceptet. Inom den pediatrika intensivvården finns tyvärr inget motsvarande program. Det är dock möjligt att iaktta enkla regler och skapa en lugn och trygg vårdmiljö, undvika skarp belysning och plötsliga höga ljud, samt att upprätthålla en dygnsrytm som innehåller en vaknare period och en sovande period.
- Att med regelbundenhet skatta och dokumentera sederingsgraden. Minst en gång per pass. En validerad skala bör användas.
- Att skapa en dygnsrytm. Detta innebär en period av djupare sömn och en period med mer vakenhet. Vid behov kan sömn induceras/åstadkommas med läkemedel som tex. levomepromazin, droperidol och alimemazin
Att en viss tid under dagen (timmar) genomföra ”patientvila” – dvs. ”**Hands Off**”. Det finns inga konklusiva studier som indikerar att ett dagligt avbrytande av sedering skulle kunna vara en fördel för patienten (Verlaet 2014, 2016).
- Att vara dynamisk och flexibel i sin behandlingsstrategi. En dynamisk sederingsstrategi innebär kanske att välja en försiktig sederingsnivå med hög vakenhetsgrad och samtidigt ha strategier för att snabbt och kortvarigt fördjupa sederingsgraden vid behov, t.ex. vid omtejpning av tub, omläggningar mm. Ett kortverkande hypnotikum i kombination med en kortverkande opioid kan komma ifråga. Ultrakortverkande läkemedel givet nasalt eller i.v. är också användbara alternativ.
- Att välja ett mindre antal läkemedel i adekvat dos i stället för att ordinera en cocktail med lite av varje.
- Att rotera sedativa av olika karaktär med några dagars mellanrum, innan tachyfylaxi och beroende utvecklas.
- Att regelbundet genomföra opioidrotation.
- Att vid långvarig smärta och utanför intensivvårdsavdelningen utnyttja alternativa administreringsvägar. De svårast sjuka patienterna är sällan ett sederingsproblem. Det är de något friskare patienterna som upptar vårt intresse ur sederingshänseende, samt de patienter som ska skrivas ut från intensivvården till vårdavdelning. I denna patientkategori kan ofta en fungerande tarmmotorik etableras vilket innebär en möjlig alternativ administreringsväg (p.o.). I en del fall finns både perorala och intravenösa beredningar att tillgå av samma preparat – vilket lämnar valmöjligheter för den ordinerande läkaren.
- Att i god tid, i möjliga fall, innan utskrivning från IVA till vårdavdelning se till att den per orala administrationsvägen används och utvärderas.
- Att inför utskrivning till vårdavdelning noga ange en skriftlig uttrappningsplan, i de fall det behövs. Det kan också vara av värde för avdelningsläkaren att få en kort skriftlig sammanfattning avseende hur patientens analgosedation bedrivits ut under vårdtiden.

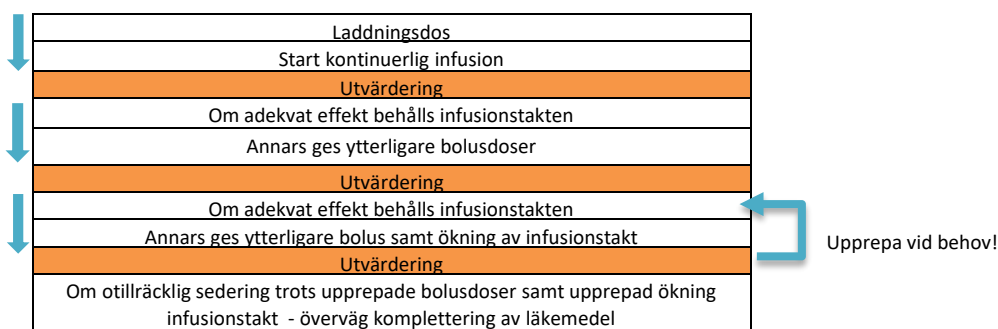
2 Översiktligt praktiskt tillvägagångssätt

Kontinuerlig intravenös infusion och bolusdoser. En kontinuerlig intravenös infusion innebär (vid steady state) en jämn plasmanivå av läkemedlet och en enkel styrbarhet. Många av de analgetika och sedativa vi idag använder har relativt långa halveringstider. Detta innebär: 1. att det vid uppstart tar lång tid innan adekvata plasmanivåer uppnås (steady state) samt 2. att man vid otillräcklig effekt - vilket föranlett en adekvat höjning av infusionstakten - inte kommer uppnå någon snabb förändring i plasmakoncentrationer. Därför bör en kontinuerlig infusion startas först efter en adekvat laddningsdos givits.



Angående bolusdos → Om pågående timdos är 20 mikrog/kg/h används ofta en bolusdos om 20 mikrog/kg. D.v.s. hela timdosen ges som bolusdos. Laddningsdosen är högre.

Man kan använda sig av en algoritm enligt nedan:



För dokumentation av sederingsgrad används validerade skalor (t.ex. Comfort-B. Ista 2007, Boerlage 2012).

Läkemedelsrotation. Sedativa grupperas enligt lokal erfarenhet och behandlingstradition. Till exempel morfin i kombination med klonidin samt något "vid behovs läkemedel" kan utgöra en behandlingsgrupp. Sederingsgrad med denna kombination bedrivs under dagar för att sedan byta till en annan grupp - t.ex. midazolam och alimenazin samt pentobarbital-supp vid behov. Sederande läkemedel "roteras" med en takt om 2-6 dagar. Optimalt använder man sig av två till tre läkemedel inom varje läkemedelsgrupp och behandlingscykel.

I de fall man använder sig av opioider som bas vid långvarig sederingsgrad kan opioidskifte/opioidrotation (se text nedan – Opioidrotation) genomföras med en cykel om 2-6 dagar.

Tillägg i form av snabbverkande läkemedel (avseende smärta och hypnos) krävs oftast samt även tillägg för upprätthållande av normala sömnperioder.

- **För sömnperioder** används ibland melatonin eller psykofarmaka som t.ex. Theralen® (alimenazin)-droppar eller hypnotika som t.ex. "pentobarb" suppositorie.
- **För korta procedurer** kan en mindre dos pentothal eller propofol, eventuellt i kombination med en kortverkande opioid användas. Dexmedetomidin nasalt kan med fördel användas vid kortare procedurer/undersökningar. Vid lite längre procedurer kan i.v. dexmedetomidin användas som mono-terapi (Li 2015) eller i kombination med sufenta administrerat nasalt (Buck, Willson 2008).

Något om administreringsvägar

I de flesta fall är man initialt hänvisad till intravenös administrering av sedativa. I en urtrappningsfas kan det ibland vara en fördel att välja den perorala administrationsvägen då man erhåller en jämnare plasmakoncentration jämfört med i.v. bolus dos (Anand 2010).

Intranasal administrering (i.n.) – Vid intranasal administrering undviks till viss del BBB (blod-hjärnbarriären) genom att läkemedlet penetrerar lamina cribrosa och kommer så i kontakt med n. olfactorius där transport kan ske via transcellulär, transcellulär eller aktiv neuronal transport mot CNS målreceptorer (Illum 2000, Wolfe 2010, Lundeberg 2011). Tillförsel av läkemedel nasalt i aerosolform ger ofta ett snabbare upptag och behov av lägre dos. Ur barnets synvinkel är det viktigt att givna läkemedel inte ger upphov till smärta eller obehag.

B - Läkemedel

Översikt

Opioider <i>Med längre t ½ är lämpliga för bassedering:</i> <i>Med kortare t ½ är lämpliga för procedurer:</i>	morfin, ketobemidon, oxikodon, metadon. alfentanil, remifentanil, fentanyl.
Hypnotika	midazolam, pentothal, propofol. isofluran/sevofluran.
NMDA-blockerare (N-metyl-D-aspartat)	s-ketamin, ketamin.
Alfa-2 agonister	klonidin, dexmedetomidin.
Psykotropa läkemedel	levomepromazin, droperidol, alimenazin.
Övriga typer av läkemedel	melatonin för upprätthållande av dygnsrytm.
Naloxon	oralt tillfört för stimulering av tarmmotorik. lågdos iv-infusion som tachyfylaxi profylax.

Läkemedel som idag finns tillgängliga men som bör användas med viss försiktighet och vid specifika indikationer ->

Kloralhydrat. Det finns publicerade rapporter om leverpåverkan då kloralhydrat använts. Man har också rapporterat om illamående och lång halveringstid (Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 2002, Berkenbosch, Tobias 2005). Kloralhydrat bör endast användas som vid behovsmedicinering (35 mg/kg rektalt eller oralt) och högst 3 gånger/dygn. ASAT/ALAT bör monitoreras om kloralhydrat används upprepade gånger under längre tid. Rektal administration kan innebära varierande upptag. Det är också relativt vanligt med tachyfylaxi vid upprepad användning.

Isofluran/Sevofluran-sedering har visat sig vara en bra metod för vuxna patienter och större barn. Hos mindre barn (< 2 år) kan det ibland uppstå uttalade besvär med dyskinesier och

personlighetsförändringar som kvarstår relativt lång tid efter att patienten kommit till vårdavdelning (egna erfarenheter från Astrid Lindgrens och Drottning Silvias barnsjukhus).

Propofol för längre tids sedering än 24 timmar och doser > 3 mg/kg/h kan **inte** rekommenderas annat än undantagsvis. Det finns publicerade arbeten som visar misstänkt ökat mortalitet i samband med propofolsedering hos barn som intensivvårdas samt förstås också risken för att utveckla propofolsyndrom (Strickland 1995, Kam 2007). I Storbritannien är propofol inte tillåtet för längre tids sedering hos barn (Playfor 2007). Propofol är **absolut kontraindicerat** vid Brugadas syndrom och bör användas med stor försiktighet vid andra jonkanalssjukdomar (www.brugadadrugs.org). Mitochondriepatier anses vara predisponerande för PRIS (propofol infusion syndrome) och infusioner med propofol bör därför undvikas helt på patienter med mitochondriella/beta-oxidations defekter. Enstaka bolusdoser verkar inte ha samma ökade risk (Finsterer, Frank 2016).

Midazolam ger ganska snabbt en toleransökning. Midazolam kan även ge upphov till oro och agitation. Midazolam bör användas endast för korttidssedering (max 3-4 dygn) och i en max-dos om 0.2 (0,3) mg/kg/h (Ng 2003, Swart 2012).

C - Avslutande av smärtbehandling/sedering

Exempel för uttrappningsordning av läkemedel som använts mer än 4 dagar

Bensodiazepin > Opioid > NMDA-block. > Alpha-2 stimulerare

T.ex. Midazolam > Morfin > S-Ketamin > Klonidin

Uttrappning bör i första hand ske av bensodiazepiner och opioider. Hur stor minskning som bör göras beror på hur länge patienten har behandlats och vilka doser som använts.

En initial dosminskning på 20-30% kan oftast genomföras för att sedan följas av en långsammare sänkningstakt (10-20% av ursprungsdosen dagligen). Ofta följer uttrappningen en logaritmisk kurva med långsammare sänkningstakt på slutet.

Som tumregel behövs längre tid för uttrappningen (upp till 2-3 gånger) än den tid läkemedel har använts i smärt-/sederingssyfte. Dosstorlek påverkar också uttrappningshastigheten (Tobias 2000, Ducharme 2005). Ett alternativ är att varannan dag minska opioider och varannan dag minska bensodiazepiner. Midazolam kan ibland kräva mycket lång tid att trappa ut.

- **Översätt** till PO tillförsel i möjliga fall redan på IVA.
- **Utvärdera** effekten av byte IV -> PO helst INNAN barnet går till vårdavdelning.

Abstinens/Delirium kan uppkomma redan efter några dagars IVA vård

Abstinens

Att fastställa huruvida små barn lider av abstinens eller inte är en utmaning. Ett ytterligare problem är att abstinens/delirium ofta inträffar efter det att barnen lämnat intensivvårdsavdelningen (ibland efter en alltför snabb uttrappning på IVA). På vårdavdelningen är man ofta otränad i att ställa diagnos samt att det tidigare saknats enkla skattningsinstrument. Idag finns bland annat "Sophia Observation withdrawal Symptoms" scale (SOS) framtagen och validerad både för användning på IVA samt vårdavdelning (Ista 2009, Ista 2013).

Tidiga tecken på abstinens är sömnstörningar, förändrat sömnmönster och matningsvårigheter. Vid uttalad abstinens ser man kliniska symtom som excitation, oro, takykardi, svettningar, illamående etc.

Vid tecken på abstinens bör man öka dosen av aktuellt läkemedel till den nivå där besvär inte noterades och/eller öka dosen av klonidin. Detta kan föregås av en bolusdos av aktuellt läkemedel.

Därefter påbörjas åter nedtrappning.

Speciellt efter användning av midazolam finns klinisk erfarenhet att det kan behövas en mycket långsam och försiktig uttrappning (Tobias 2000, Ducharme 2005).

Delirium

Inom vuxenvården är det sen länge känt att intensivvård kan ge upphov till delirium. Det finns arbeten som visar att dexmedetomidin kan ha en skyddande effekt (Serafim 2015). I ett nyligen publicerat arbete (Cochrane Database Syst. Review) kan man inte styrka detta (Chen 2015). Man skulle, ur ett teoretiskt perspektiv, kunna tänka sig att klonidin skulle kunna ha liknande effekter som dexmedetomidin avseende delirium men inga arbeten finns publicerade som styrker detta (Chen 2015).

Pediatrikt persistent delirium på IVA har beskrivits med en incidens om 4-17% (van Dijk 2012). I ett fortsatt utvecklingsarbete med SOS-skalan har man lyckats definiera ytterligare parametrar som är specifika för pediatrikt delirium och skalan får då tillägget SOS-PD (PD står för Pediatric Delirium) (van Dijk et al 2012). Det finns ingen nedre åldersbegränsning för när delirium kan uppstå. I litteraturen finner man fallbeskrivningar ned till tre månaders ålder.

Kliniska karakteristika delirium hos barn

- *Vanlig delirium* – kan uppträda i samband med hög feber vid infektion.
- *Akut delirium* – ses ofta i det omedelbara postoperativa förloppet. Går oftast över spontant inom en timme.
- *Persistent delirium* – ses vid intensivvård av svårt sjuka patienter.

Olika motoriska subtyper är beskrivna, allt ifrån hyperaktivitet till letargi.

Diagnos delirium

Det är viktigt att först utesluta differentialdiagnoser. En full urinblåsa eller CNS-påverkan kan ge liknande symtom. Det finns ett flera skalor för fastställande av diagnos – i denna text nämns SOS-PD.

Behandling

Efter ett positivt utslag på SOS –PD skalan (≥ 4 poäng) och uteslutande av differentialdiagnoser konsulteras en barnpsykiatriker inför en farmakologisk intervention. Vanliga läkemedel är intravenös/peroral haldol eller peroral risperidon.

Prevention

Som nämnts tidigare i texten kan en normal dygnsrytm, minimering av yttre stimuli (ljud/ljus/beröring) samt föräldranärvaro minska risken för delirium.

För dokumentation av abstinens/delirium används validerade skalor (t.ex. SOS-PD - Ista 2009/2013, v Dijk 2012).

D- Konvertering från intravenös till peroral administrering

OBS! Utvärdera alltid effekten även dagen/dagarna efter byte av administrationsväg då upptaget kan variera mellan individer.

OBS! För barn i skolåldern och uppåt bör dosering anpassas efter vuxendos/kg. Risk för överdosering annars.

IV -> PO

1. Konvertering intravenösa opioider till peroral administrering

Morfin och Ketobemidon (Ketogan Novum®)

Beräkna den totala dygnsdosen. Denna dos multipliceras med en faktor på 3 vilket motsvarar den totala dygnsdosen peroralt. Fördela denna dos på 4 dostillfällen (Westerling 1995).

Oxikodon (Oxynorm®)

Beräkna den totala dygnsdosen. Denna dos multipliceras med en faktor på 1,3-2 vilket motsvarar den totala dygnsdosen peroralt. Fördela denna dos på 3 dostillfällen (Olkkola 2009, Yaster 1997).

Metadon

I de fall man förväntar sig ett långvarigt opioidbehov, alternativt ett förväntat långvarigt uttrappningsförfarande, kan man överväga att insätta peroralt metadon. Vid övergång från intravenöst metadon till peroral behandling används samma dosering då biotillgängligheten är hög (Zernikow 2009, Jeffries 2012). Metadon har en varierad halveringstid på 12-26 timmar. Verkar på fler receptorer än my-receptorn. Ej lämpligt vid lång Q-T tid (FASS).

2. Konvertering intravenösa bensodiazepiner till peroral administrering

Midazolam (Dormicum®)

Beräkna den totala dygnsdosen. Denna dos multipliceras med en faktor på 2 vilket motsvarar den totala dygnsdosen peroralt. Fördela denna dos på 4-6 dostillfällen (Reed 2001, Payne 1989).

Det finns en peroral APL-beredning att tillgå med en styrka om 1 mg/ml via Apoteket Pharmaci. Man kan även översätta den i.v. midazolamdosen mg-mg till peroral lorazepam (Temesta®) (Yaster 1997). Som alternativ kan per orala beredningar av diazepam användas.

3. Konvertering intravenöst alfa-2 agonist till peroral administrering

Klonidin (Catapresan®)

Beräkna den totala dygnsdosen. Denna dos multipliceras med en faktor på 1.5 vilket motsvarar den totala dygnsdosen peroralt. Fördela denna dos på 3-4 dostillfällen (Larsson 2011).

E - Lathund läkemedel och doser vid sedering

1 Alfa-2 agonister, NMDA-blockerare

OBS! – kombinera inte clonidin och dexmedetomidin, risk för bradyarytmi.

Klonidin (Catapresan®) stamlösning 150 mikrog/ml (spädning rekommenderas)

Sedering dos ->	0,5-1,5 mikrog/kg/h	p.o./i.v.
Analgesi dos ->	1-3 mikrog/kg x 2-3	p.o./i.v.
->	0,1-0,4 mikrog/kg/h i.v.	

Dexmedetomidin - (Dexdor®) stamlösning 100 mikrog/ml spädd lösning 4 microg/ml

Infusion	0,2-0,8 mikrog/kg/h	i.v. titrera fram individuell dos!
Intranasalt	1-3 mikrog/kg	i.n. (max 40 mikrog) 10 min. tills anslag, peak vid 20 min.

OBS – försikighet vid i.v. bolus! Bolus ges endast på specifik indikation.

Kort om dexmedetomidin

Dexmedetomidin är betydligt mer selektivt för alfa-2 receptorn än klonidin (8 gånger). Det finns en risk för bradyarytmier och initial hypertension. Vid bradykardi sekundärt till dexmedetomidin-infusion rekommenderas **ej** att ge glykopyrron eller atropin pga. risk för kraftig blodtrycksstegring. Avstängning av infusion rekommenderas. (Buck 2008, Su 2011, Vilo 2008, Mason 2011, Li 2015, Wahlen 2014). Dexmedetomidin kan ges intranasalt som monoterapi. I de fall man ger dexmedetomidin intranasalt *i kombination* med intranasalt sufenta kan dessa med fördel blandas i samma spruta.

Uttrappning. I de fall man använder kontinuerlig dexmedetomidin-infusion under längre tid i kombination med andra analgetika/sedativa gäller samma uttrappningsförfarande som är beskrivet ovan (Bensodiazepin > Opioid > NMDA-block. > Alpha-2 stimulerare).

Man kan med fördel växla från i.v. dexmedetomidin till peroral klonidin inför flytt till vårdavdelning.

S- Ketamin (Ketanest®) 50-100 (200) mikrog/kg/h i.v. infusion - vid smärtbehandling
2 mg/kg p.o. inför procedurer

2. Bensodiazepiner

Midazolam (Dormicum®) 50-150 mikrog/kg intermittent i.v.
50-200 (300) mikrog/kg/h infusion

3. Opioider

Alfentanil (Rapifen®)	5-15	mikrog/kg i.v.	
Fentanyl (Leptanal®)	infusion < 7 år	0.5 -1.0 mikrog/kg/h (2 mikrog fentanyl/ml)	
	infusion > 7 år	1-4 mikrog/kg/h (5-10 mikrog fentanyl/ml)	
	bolus	1 mikrogram/kg i.v.	
Metadon	0,05-0,1 mg/kg	x 1-2 (3) i.v/p.o.	
Morfin/Ketobemidon - Infusion.			
Neonatalperioden		10-20 mikrog/kg/h i.v.	(0.5 -1 ml/tim)
> 1 mån		10-40 mikrog/kg/h i.v.	(0.5 -2 ml/tim)
Peroral tillförsel > 6 månaders ålder		0,2-0,3 mg/kg	x 3-4 p.o.
Oxikodon (Oxynorm®)			
Intravenös dosering som för morfin enligt ovan.			
OBS - högre biotillgänglighet jämfört med morfin vid peroral administrering (Olkkola 2009).			
Peroral tillförsel > 6 månaders ålder		0,1-0,2 mg/kg	x 2-3 p.o.
Remifentanil (Ultiva®)	bolus	0.5 mikrog/kg i.v.	
	infusion	0.05-0.2 mikrog/kg/min i.v.	
Sufentanil (Sufenta®)		0.5-1.5 mikrog/kg i.n.	
Vid intranasal applikation uppnås en biotillgänglighet på knappt 80%. Anslag efter ca 15 minuter.			
Duration ca. 45 minuter (Helmers 1989, Zedie 1996).			

Opioidrotation

Med detta begrepp menas att man byter typ av opioid som ges till patienten. Ofta kan detta enkla förfarande innebära att en reducerad dos kan användas med bibehållen effekt. Opioidrotation kan genomföras efter 2-6 dagars infusion av en och samma opioid. Vanligt använda opioider är morfin som kan bytas mot t.ex. ketobemidon (Fine 2009, Knotkova 2009).

Man påpekar **riskan för feldosering** i samband med att opioidrotation, varför uppmärksamhet måste läggas på doseringen vid ordinationstillfället (Webster, Fine x 2 2012).

4. Övriga läkemedel

OBS! För barn i skolåldern och uppåt bör dosering anpassas efter vuxendos/kg.

Alimemazin (Theralen®)	2-3 (4) mg p.o./kg x 1 1 droppe (pipett) = 1 mg (droppar 40 mg/ml). Dokumentation saknas för barn < 2 år. Föreliggande dosrek. är enligt Frank Shann 2017 och är högre än dos angiven i FASS.
Levomepromazin (Nozinan®)	0,25-1 mg/kg i.v./p.o.
Klorpromazin (Hibernal®)	0.1-(0,2) mg/kg/t i.v. under begränsad tid (dagar). OBS! ger en viss vasodilatation.
Melatonin	0,1-0,3 mg/kg till natten p.o.
Pentobarbital	Supp om 30 eller 60 mg, individuell dosering. Pentobarbitalsupp är en Apoteksberedning.
Fenemal	5 mg/kg x 1-2 i.v.

Topikal anestesi

Regional-/Topikal anestesi kan ibland minska behovet sedering/smärtbehandling, exempelvis vid procedurer, och påverkar inte sensoriet. Till exempel kan en röntgenundersökning av en femurfraktur genomföras med hjälp av en ledningsblockad utan att någon ytterligare sedering eller smärtbehandling behöver läggas till.

EMLA® eller Lidokain-tetrakain plåster – **Rapydan®**.

Rapydan® plåster, 1-2 st appliceras 20-30 minuter för venpunktion. 45-60 minuter för djupare analgesi. Värmealstrande och kärldilaterande. Används för barn > 1 år.

Vid injektioner med lidokain kan en buffrad lösning (natriumbikarbonat) användas för att minska smärtupplevelsen.

Lokalanestetika i övrigt kommenteras inte här.

6 - Antidoter

Naloxon (Narcanti®)	bolus	1-10 mikrog/kg i.v.
	infusion	2.5 - 5 - (10) mikrog/kg/h.

Vid andningsdepression - OBS! Naloxon har en kortare effekt än morfin, ketobemidon och metadon. Upprepade doser eller kontinuerlig infusion kan behövas. Kontinuerlig övervakning krävs tills risken för andningsdepression inte längre föreligger. Man kan med fördel ge samma dos s.c. som givet i.v. för att få en förlängd effekt.

Vid neonatal andningsdepression postpartum kan doser på 10 - 100 mikrog/kg behövas.

Flumazenil (Lanexat®)	bolus	3-5 mikrog/kg i.v bolus
	infusion	1-5 mikrog/kg/h i.v.

OBS! Upprepade doser kan behövas (max 40 mikrog/kg).

7 - Läkemedel vid illamående, obstipation och klåda

Metoklopramid (Primperan®)	0,1-0,15 mg/kg i.v.	x 1-2 (3)
Ondansatron (Zofran®)	0,05-0.1 mg/kg i.v.	x 3 vid behov
Naloxon (Narcanti®)	0,-5-1 mikrog/kg i.v.	vid behov klåda
Naloxon (Narcanti®) PO	Start 2-5 mikrog/kg	x 3-4 p.o.
Droperidol (Dridol®)	10-30 mikrog/kg i.v.	x 1-2 vid behov
Clemastin (Tavegyl®)	20-50 mikrog/kg i.v.	x 1/d
Hydrocortison (Solucortef®)	1 mg/kg i.v.	x 1/d
Betametason (Betapred®)	0.1-0,2 mg/kg i.v.	x 1

Den intresserade läsaren kan fördjupa sig vidare i:

Nationella riktlinjer från Svensk barnsmärtförening

<http://www.svenskbarnsmartforening.se>

Smärta hos nyfödda – Internetmedicin

http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=992

Riktlinjer för smärtbehandling vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus

<http://www.karolinska.se/upload/Astrid%20Lindgrens%20Barnsjukhus/Barnanestesi%20och%20intensivv%C3%A5rd/Sm%C3%A4rtbehandlingsenheten/Riktlinjer20110201.pdf>

F - Referenslista

Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med.* 1987 Nov 19;317(21):1321-9.

Anand KJ et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):1208-25.

Anderson pp 123-144 in: Mason KP. *Pediatric Sedation outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration.* Eds. Keira R Mason 2012. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London. USA. ISBN 978-0-387-09713-8.

Andropoulos pp 35-48 in: Mason KP. *Pediatric Sedation outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration.* Eds. Keira R Mason 2012. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London. USA. ISBN 978-0-387-09713-8.

Bercker S, Bert B et al. Neurodegeneration in newborn rats following propofol and sevofluran anesthesia. *Neurotox Res.* 2009 Aug;16(2):140-7.

Berde CB in: *Pain in infants, children, and adolescents* Eds. Neil L. Schechter, Charles B. Berde, Myron Yaster - 2003 Lippincott Williams and Wilkins. ISBN-10: 0781726441. p 200-201.

Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jul;6(4):435-9.

Boerlage AA, Ista E, de Jong M, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behavior scale: is a shorter observation period feasible? *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Mar;13(2):124-5.

Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain.* 2015 Apr;19(4):473-9.

Buck ML, Willson DF. Use of dexmedetomidine in the pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy.* 2008 Jan;28(1):51-7.

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.

Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA, Olson GR. Page: Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam. Appl. Toxicol*. 1992, 19, 159–168.

Darnell CM, Thompson J, et al. Effect of low-dose naloxone infusion on fentanyl requirements in critically ill children. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):1363-71.

Davidson A, Flick RP. Neurodevelopmental implications of the use of sedation and analgesia in neonates. *Clin Perinatol*. 2013 Sep;40(3):559-73.

van Dijk M, Knoester H, van Beusekom BS, Ista E. Screening pediatric delirium with an adapted version of the Sophia Observation withdrawal Symptoms scale (SOS). *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):531-2.

Ducharme C, Carnevale FA, Clermont MS, Shea S. A prospective study of adverse reactions to the weaning of opioids and benzodiazepines among critically ill children. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005 Jun;21(3):179-86.

Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatric res*. 2010;67(2):117-27.

Farahmand S, Ahmadi O, Dehpour A, Khashayar P. Does adding low doses of oral naltrexone to morphine alter the subsequent opioid requirements and side effects in trauma patients? *Am J Emerg Med*. 2012 Jan;30(1):75-8.

Fassoulaki A, Theodoraki K, Melemenis A. Pharmacology of sedation agents and reversal agents. *Digestion*. 2010;82(2):80-3.

Fine PG, Portenoy RK. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel.;Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Sep;38(3):418-25.

Finster J, Frank M. Propofol Is Mitochondrion-Toxic and May Unmask a Mitochondrial Disorder. *Journal of Child Neurology* 2016, Vol. 31(13) 1489-1494.

Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Nov;9(6):573-80.

de Graaf J et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*. 2011 Jun;152(6):1391-7.

Gleich S et al. Neurodevelopment of children exposed to anesthesia: design of the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Contemp Clin Trials*. 2015 Mar;41:45-54.

Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Aug;11(4):268-75.

Hansen TG, Flick R. Anesthetic effects on the developing brain: insights from epidemiology. Danish Registry Study Group, *Anesthesiology* 2009 Jan;110(1):1-3.

Helmerts JH, Noorduyn H, Van Peer A, Van Leeuwen L, Zuurmond WW. Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anaesth.* 1989 Sep;36(5):494-7.

Hudak ML, Tan RC; COMMITTEE ON DRUGS; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; Neonatal drug withdrawal. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2).

Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci.* 2000 Jul;11(1):1-18.

Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan;6(1):58-63.

Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1075-81.

Ista E, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, van Dijk M. Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 Oct;14(8):761-9.

Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. *Can J Hosp Pharm.* 2012 Jan;65(1):12-8.

Jevtovic-Todorovic V et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth.* 2013 Aug;111(2):143-51.
Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*, 2007,62, pp 690-701.

Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Sep;38(3):426-39.

Keira R Mason. Pediatric Sedation outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration. Eds. 2012. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London. USA. ISBN 978-0-38709713-8.

Larsson P et al. Oral bioavailability of clonidine in children. *Paediatr Anaesth.* 2011 Mar;21(3):335-40.

Li BL, Ni J, Huang JX, Zhang N, Song XR, Yuen VM. Intranasal dexmedetomidine for sedation in children undergoing transthoracic echocardiography study-a prospective observational study. *Paediatr Anaesth.* 2015 Sep;25(9):891-6.

Loepke A W. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: A concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med.* 2010 Vol. 11, No. 2:217-26.

Lundeberg S, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth.* 2011 Mar;21(3):274-9.

Mason KP, Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1129-42.

Mason KP. Pediatric Sedation outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration. Eds. Keira R Mason 2012. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London. USA. ISBN 978-0-387-09713-8.

McCann ME, Withington DE, Arnup SJ, et al. GAS Consortium. Differences in Blood Pressure in Infants After General Anesthesia Compared to Awake Regional Anesthesia (GAS Study-A Prospective Randomized Trial). *Anesth Analg*. 2017 Sep;125(3):837-845

McPherson C, Grunau RE. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2014 Mar;41(1):209-27.

Monitto CL, Kost-Byerly S, White E, Lee CK, Rudek MA, Thompson C, Yaster M. The optimal dose of prophylactic intravenous naloxone in ameliorating opioid-induced side effects in children receiving intravenous patient-controlled analgesia morphine for moderate to severe pain: a dose finding study. *Anesth Analg*. 2011 Oct;113(4):834-42.

National Toxicology Program. TECHNICAL REPORT ON THE TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDY OF CHLORAL HYDRATE. (CAS NO. 302-17-0 National Toxicology Program. P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709, December 2002. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr503.pdf

Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002052.

Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Aug;22(4):459-62.

Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(3):267-72.

Playfor S et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation; Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group. *Intensive Care Med*. 2006 Aug;32(8):1125-36.

Pontén E, Fredriksson A, Gordh T, Eriksson P, Viberg H. Neonatal exposure to propofol affects BDNF but not CaMKII, GAP-43, synaptophysin and tau in the neonatal brain and causes an altered behavioural response to diazepam in the adult mouse brain. *Behav Brain Res*. 2011 Sep 30;223(1):7580.

Prescilla pp 93-122 in: Mason KP. Pediatric Sedation outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration. Eds. Keira R Mason 2012. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London. USA. ISBN 978-0-387-09713-8.

Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo KC, Akbari B, Pou S, Pharmd, Kearns GL. The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol*. 2001 Dec;41(12):1359-69.

Serafim RB et al. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):799-807.

Schieveld JNM, Ista E, Knoester H, Molag ML. Pediatric delirium: A practical approach. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2015.

Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia*. 2014 Sep;69(9):1009-22. Review.

Shann F. *Drug Doses*. 17th Edition. Publisher: Collective Pty Limited, 2017. ISBN 0648005305, 9780648005308.

Strickland RA, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship? *Crit Care med*. 1995 Feb;23(2):405-9.

Swart EL, Slort PR, Plötz FB. Growing up with midazolam in the neonatal and pediatric intensive care. *Curr Drug Metab*. 2012 Mar 22.

Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Jan;10(1):55-66.

Sun LS et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2312-20.

Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997 Mar 1;349(9052):599-603.

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.

Trogrlić Z et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015 Apr 9;19:157.

Tsai RY, Tai YH, Tzeng JI, Cherng CH, Yeh CC, Wong CS. Ultra-low dose naloxone restores the antinociceptive effect of morphine in pertussis toxin-treated rats by reversing the coupling of muopioid receptors from Gs-protein to coupling to Gi-protein. *Neuroscience*. 2009 Dec 1;164(2):435-43.

Vilo S et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth*. 2008 May;100(5):697-700.

Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Oct;15(8):706-14.

Warner DO et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018 Jul;129(1):89-105.

Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med*. 2012 Apr;13(4):562-70.

Westerling D, Persson C, Höglund P. Plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide after intravenous and oral administration to healthy volunteers: relationship to nonanalgesic actions. *Ther Drug Monit.* 1995 Jun;17(3):287-301.

Verlaat CW et al. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. *Paediatr Anaesth.* 2014 Feb;24(2):151-6.

Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2013 Sep;39(9):1524-34. Review.

Vet NJ et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2016 Feb;42(2):233-44.

Wolfe TR, Braude DA. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):532-7.

Myron Y et L. *Pediatric Pain Management and Sedation. Handbook: Year Book Handbooks Series.* Publisher: Mosby; 1st edition (January 15, 1997). ISBN10: 0815195168.

Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2008 Jun;106(6):1715-21.

Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, Yuen MK, Lee LH. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 2007 Aug;105(2):374-80.

Zedie N, Amory DW, Wagner BK, O'Hara DA. Comparison of intranasal midazolam and sufentanil premedication in pediatric outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1996 Mar;59(3):341-8.

Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs.* 2009;11(2):129-51.