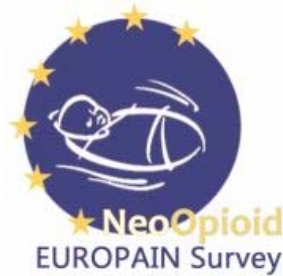


**Confidential document**



## EUROPAIN (EUROpean Pain Audit In Neonates)

European survey of sedation and analgesia practices for newborns  
admitted to intensive care units

Version: V5

Date: February 28, 2012

Svensk sammanfattning 15 maj 2012

### Principal Investigators:

Last name, First name: Carbajal, Ricardo  
Address: Emergency Department, Trousseau University Hospital, Paris,  
France  
26, av du Dr Netter, 75012 Paris, France  
Telephone: +33 144736487 Fax: +33 144736985  
Email: ricardo.carbajal@trs.aphp.fr

Last name, First name: Erikson, Mats  
Address: Centre for health care sciences, Örebro University Hospital, S-701  
85 Örebro, Sweden  
Telephone: +46 70 5926676 Fax: +46 19 611 38 18  
Email: mats.eriksson@orebroll.se

### National Investigators:

Sweden: Mats Eriksson (address see above)  
Nationellt ansvarig Sverige: Mats Eriksson (address se ovan)

## TABLE OF CONTENTS

|   |          |
|---|----------|
| <b>SVENSK SAMMANFATTNING AV EUROPAIN-STUDIEN .....</b>          | <b>3</b> |
| 1.1 BAKGRUND .....  | 3        |
| 1.2 PRIMÄRT SYFTE .....   | 4        |
| 1.3 PRIMÄRA FRÅGESTÄLLNINGAR.....                               | 5        |
| 1.4 SEKUNDÄRA SYFTEN OCH FRÅGESTÄLLNINGAR .....                 | 5        |
| 1.5 DESIGN.....   | 5        |
| 1.6 STUDIEPLAN .....  | 5        |
| 1.7 MOTIV FÖR ANTALET PATIENTER .....                           | 6        |
| 1.8 HUVUDSAKLIGA AKTIVITETER SOM INGÅR I EUROPAIN-STUDIEN ..... | 7        |
| 1.9 FÖRVÄNTADE RESULTAT OCH MÖJLIG BETYDELSE .....              | 7        |

## SVENSK SAMMANFATTNING AV EUROPAIN-STUDIEN

### 1.1 Bakgrund

Smärtlindring är en grundläggande mänsklig rättighet oavsett ålder. Nyfödda barn känner smärta och det har visats att för tidigt födda barn är ännu känsligare för smärta än äldre och fullgångna barn. De mer känsliga underburna barnen är just de som utsätts för mest smärta. Nyfödda som behöver intensivvård, såväl på neonatala som pediatrika intensivvårdsavdelningar genomgår dussintals eller t o m hundratals smärtsamma procedurer under vårdtiden. Dessa smärtsamma procedurer inkluderar för många av de intensivvårdade barnen insättande av trakealtub följt av mekanisk ventilation. Smärtan och stressen som orsakas av mekanisk ventilation, såväl som av upprepade vård- och behandlingsåtgärder, eller av det medicinska tillståndet har lett till användandet av sederande och smärtlindrande läkemedel till intensivvårdade nyfödda barn. Subjektiviteten och svårigheten i smärtskattning hos nyfödda har troligen medfört en stor variation i klinisk praxis beträffande sedering och smärtlindring av dessa barn. Denna praxis har undantagsvis studerats på nationell nivå men ingen samlad bild finns över läget för Europas nyfödda.

#### **Varför är sedering och smärtlindring nödvändigt?**

Mekanisk ventilation anses som en potentiellt smärtsam intervention. Vuxna beskriver ofta mekanisk ventilation som en smärtsam och ångestskapande erfarenhet. Huvudsyftet med sedering/analgesibehandling till nyfödda är: minska smärta, stress och irritabilitet, stötta ett stabilt blodtryck samt stötta synkronisering med den mekaniska ventileringen och därmed öka förutsättningarna för förbättrad syresättning. På längre sikt anses att så väl minskad stress som minskade svängningar i syresättning och blodtryck också minskar risken för neurologisk skada och död. Användandet av sederande och smärtlindrande läkemedel kan dock endast försvaras i ljuset av den princip som vägleder alla medicinska handlingar: *först av allt, gör ingen skada.*

Smärta och stress under neonatalperioden kan ha skadliga konsekvenser på kort och lång sikt. Några av dessa har visats kunna minskas med användandet av adekvat smärtlindring. Dagens kunskapsläge visar tydligt på vikten av att ge adekvat sedering och smärtlindring till nyfödda barn som respiratorbehandlas.

#### **Dokument som stöder användandet av sedering och smärtlindring**

Den ökade medvetenheten om att nyfödda känner smärta, den etiska plikten att behandla denna smärta med smärtlindring, den växande bevisbördan som visar att obehandlad smärta kan leda till förändrade smärteaktioner som kvarstår under barnåldern, liksom behovet av ett humant omhändertagande av sjuka och underburna nyfödda har lett till framtagandet av internationella och nationella riktlinjer som stöder användandet av smärtlindring i neonatalpopulationen. Dessa riktlinjer slår fast att enheter som tillhandahåller neonatalvård bör utveckla och införa lokala riktlinjer om neonatal smärtbehandling. Trots detta finns i aktuell forskning motsägelsefulla rekommendationer kring hur smärtlindring för respiratorbehandlade

nyfödda ska utformas. Med befintlig kunskap finns det otillräckliga bevis för att rekommendera rutinmässig användning av opioider till nyfödda som erhåller mekanisk ventilation. Opioider bör användas med urskiljning.

### Praxis i Europa och USA

Det finns endast begränsade data om praxis för sedering och smärtlindring av respiratorbehandlade nyfödda barn. År 1995 visade SOPAIN-studien i USA att faktorer som är förenade med högre användning av sedativa och analgetika till nyfödda var: mekanisk ventilation, högre gestationsålder och manligt kön. Den franska EPPAIN-studien 2006 visade att kontinuerlig sedering och smärtlindring gavs till 69,6 % av respiratorbehandlade nyfödda, med en stor variation mellan deltagande neonatalenheter (16,7 – 90,9 %). De vanligast använda läkemedlen var midazolam och morfin.

Det finns ännu inga data som tillåter en jämförelse mellan smärtbehandlingspraxis i de europeiska länderna. Genom att skaffa sådana data kan aktuell praxis ställas i relation till det aktuella kunskapsläget.

### Studiens hypoteser

EUROPAIN-studien är en epidemiologisk studie baserad på följande hypoteser:

- De flesta nyfödda som behandlas med mekanisk ventilation erhåller kontinuerlig sedering och smärtlindring.
- Barn som inte behandlas med mekanisk ventilation sederas inte.
- Morfin, fentanyl och midazolam är de mest använda läkemedlen till nyfödda barn som behandlas med mekanisk ventilation.
- Validerade instrument för att skatta smärta samt användandet av sedering och analgetika används i låg utsträckning.
- De flesta enheter har utvecklat skriftliga lokala riktlinjer för sedering och smärtlindring hos nyfödda barn men det finns stora skillnader mellan ordinationer på enheten, mellan olika enheter i landet och mellan olika länder i Europa.
- Framtagande, spridning och regelbundna uppdateringar av en gemensam europeisk standard kommer att förbättra vården av och det kliniska utfallet hos respiratorbehandlade nyfödda barn.

### 1.2 Primärt syfte

- Att fastställa nuvarande klinisk praxis rörande användande av sedativa och smärtlindrande läkemedel till nyfödda barn som respiratorbehandlas i olika europeiska länder.

### **1.3 Primära frågeställningar**

- Vilken andel av respiratorbehandlade nyfödda erhåller sedering och smärtlindring i olika europeiska länder?
- Vilka läkemedel används för sedering och smärtlindring av respiratorbehandlade nyfödda i Europa?
- Med vilka intervall/duration används dessa läkemedel?
- Vilka likheter och skillnader i praxis för sedering och smärtlindring finns mellan olika europeiska länder?

### **1.4 Sekundära syften och frågeställningar**

- Att fastställa andelen neonatalavdelningar som har utvecklat och infört lokala skriftliga riktlinjer för att erbjuda kontinuerlig sedering och smärtlindring till nyfödda barn som genomgår mekanisk ventilation, samt riktlinjer för att förebygga och behandla procedurrelaterad smärta
- Att dokumentera publicerade riktlinjer för neonatal analgesi och sedering i olika europeiska länder och att utveckla konsensus för gemensamma europeiska riktlinjer, som kan tillämpas i alla medicinska sammanhang där nyfödda vårdas.
- Att fastställa hur frekvent smärtskattningsinstrument används för nyfödda barn i mekanisk ventilation och att utvärdera deras påverkan på smärtlindringspraxisen.
- Att fastställa vilken praxis som finns för att skatta och förebygga abstinenssymptom.

#### **Sekundära frågeställningar**

- Vilken variation finns mellan europeiska länder i andelen neonatalavdelningars som har utvecklat och infört lokala skriftliga riktlinjer för sedering och smärtlindring av respiratorbehandlade nyfödda barn?
- Vilka nationella riktlinjer för sedering och smärtlindring finns i deltagande länder, och vilket är deras innehåll? Vilka läkemedel rekommenderas?

### **1.5 Design**

- Epidemiologisk observationsstudie.

### **1.6 Studieplan**

#### **På barnnivå**

EUROPAIN-studien är en observationsstudie och kommer därför inte att interferera med rutiner och praxis på deltagande avdelningar. Inga förändringar i diagnostiska,

terapeutiska eller andra strategier som påverkar patienterna orsakas genom deltagande i denna studie. EUROPAIN-studien kommer endast att samla data om klinisk praxis på respektive enhet.

Inklusionskriterierna för nyfödda barn är:

- Alla nyfödda upp till en korrigerad post-konceptionell ålder om 44 veckor. Det betyder t ex att en baby med 40 v gestationsålder kan inkluderas upp till 28 dagar (4 veckor) efter födelsen eller att en baby med gestationsåldern 32 v kan inkluderas upp till 12 v postnatalet.

#### **På avdelningsnivå**

- Inga ändringar av nuvarande protokoll, riktlinjer eller strategier krävs för att delta i EUROPAIN-studien. Studie-koordinatören kommer att rapportera data om ev. lokala riktlinjer för att behandla procedurrelaterad smärta samt för sedering och smärtlindring till respiratorbehandlade barn. Vidare kommer grundläggande demografiska uppgifter om avdelningen att samlas in. Alla normala och akuta åtgärder som krävs för barnets vård kan utföras oberoende av EUROPAIN-studien eftersom det inte ingår någon som helst intervention i EUROPAIN.
- Varje deltagande enhet bör utse en ansvarig läkare och sjuksköterska samt en datakvalitetsansvarig.

#### **På nationell nivå**

- Koordinatören för respektive land kommer att rapportera data om nationella riktlinjer för att förebygga och behandla procedurrelaterad samt pågående smärta hos nyfödda.

#### **Datainsamling**

- För varje inkluderat barn samlas data in under maximalt 28 dagar. Datainsamlingen avbryts dock före 28 dagar om barnet lämnar avdelningen (utskrivning, död, överföring till annat sjukhus).
- Data kommer att samlas in på individuella formulär för varje barn. Formuläret innehåller demografiska data, uppgifter om typ av ventilation samt kontinuerlig eller intermittent sedering, analgesi eller nervblockerande läkemedel, smärtskattning och skattning av abstinenssymptom.
- Patientdataformulären är i sin pappersversion skrivna på engelska med en svensk översättning för varje fråga och svarsalternativ. De webbaserade formulären är på svenska.
- Dataformulären fylls i av studieansvarig sjuksköterska, läkare eller annan person dessa utser.
- För varje deltagande enhet är rekryteringsperioden en månad. Eftersom data samlas in max 28 dagar kan datainsamlingsperioden för enheten som längst bli två månader.

### **1.7 Motiv för antalet patienter**

Beträffande antalet nyfödda som behöver inkluderas för att visa möjliga skillnader in sederings- och smärtlindringspraxis mellan deltagande europeiska länder har vi

utgått från ett scenario med små skillnader. Vi har därför valt en effektstorlek (W) om 0,1. Vi har också antagit att 15 länder kommer att delta. Med hjälp av NCSS-PASS 2008-programvara har vi funnit att ett totalt urval om 2303 nyfödda barn med 90 % power kommer att kunna upptäcka en effektstorlek om 0,1 med ett chi-tvåtest med 14 frihetsgrader (15 länder) med signifikansnivån (alfa) 0,05. I medeltal behöver vi alltså rekrytera 154 nyfödda barn per deltagande land.

### **1.8 Huvudsakliga aktiviteter som ingår i EUROPAIN-studien**

- I varje land kommer den nationellt ansvarige forskaren (National Principal Investigators - NPI) att inbjuda alla neonatalenheter på nivå 3 (amerikanska nivå-indelningen). Därefter rapporteras namn, e-post och övriga kontaktuppgifter på deltagande enheter till ansvariga forskare (Principal Investigator – PI) för EUROPAIN-studien.
- Respektive NPI ansvarar för att koordinera alla enheter i landet och säkerställer nödvändig kommunikation med EUROPAIN-PI.
- Respektive NPI samlar demografiska data om det deltagande landet.
- En sjuksköterske- respektive läkar-koordinator utses för varje deltagande enhet, tillsammans med en datakvalitetsansvarig. Studieansvarig sjuksköterska och läkare ansvarar för att informera personalen på avdelningen om studien.
- PI för EUROPAIN-studien tillhandahåller en databas för inmatning av studiedata. Data kan matas in direkt från patientens journal och övervakningslista. En pappersversion av formuläret finns tillgängligt för de enheter som vill registrera preliminära data på papper före inmatning i webbformuläret. Ansvarig läkare eller sjuksköterska (eller person dessa utser) matar in data från datainsamlingsformulären.
- Studieansvarig sjuksköterska eller läkare rapporterar demografiska uppgifter för enheten, såsom antalet vårdplatser, antalet inläggningar och respiratordagar per år etc.
- Varje avdelning kommer också att rapportera uppgifter om ev. riktlinjer avdelningen har för sedering och smärtlindring av respiratorbehandlade barn, inklusive rutiner för nedtrappning och användande av smärtskattningsinstrument.
- En central monitoreringspanel kommer att skapas för att följa och kvalitetssäkra studiens förlopp. Panelen består av två heltidsanställda forskare som är stationerade i Paris och är tillgängliga under hela datainsamlingsperioden för kommunikation med alla deltagande enheter. Det övergripande ansvaret för deras arbete has av ansvariga forskare (PI) för EUROPAIN-studien.

### **1.9 Förväntade resultat och möjlig betydelse**

I enlighet med vår arbetshypotes förväntar vi oss att finna att de flesta respiratorbehandlade nyfödda barn som vårdas på europeiska neonatalavdelningar erhåller kontinuerlig sedering och smärtlindring. Vi tror dock att viktiga skillnader mellan enheter inom ett land och mellan europeiska länder kommer att visas. Dessa skillnader kommer förmodligen att synas såväl i klinisk praxis som i skrivna riktlinjer.

EUROPAIN-studien kommer också att visa ev. skillnader mellan länder avseende typ av sederande och smärtlindrande läkemedel, data som inte är tillgängliga idag. Dessa nya uppgifter kommer att kunna jämföras med befintlig "state-of-the-art"-kunskap och leda till förslag på förbättrade gemensamma riktlinjer.

Studien skapar ett nätverk mellan deltagande neonatalavdelningar och genom spridande av resultaten som kan leda till förbättrad smärtlindring för nyfödda i Europa.