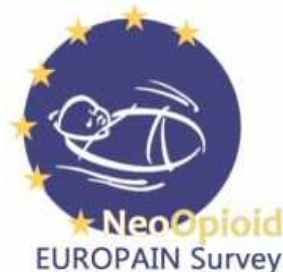


Confidential document



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

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 Investigator: Last name, First name: Pölkki, Tarja
Address: Institute of Health Sciences, Po BOX 5000, 90014 University of
Oulu, Finland

Telephone: [+358 405817069](tel:+358405817069) Email: tarja.polkki@nic.fi

TABLE OF CONTENTS

SUOMENKIELINEN TIIVISTELMÄ TUTKIMUSPROTOKOLLASTA.....	3
1.1 TAUSTA JA PERUSTEET.....	3
1.2 PÄÄTAVOITE.....	5
1.3 PÄÄKRITEERIT.....	5
1.4 TOISSIJAISET TAVOITTEET JA KRITEERIT.....	6
1.5 TUTKIMUKSEN TYYPPI.....	6
1.6 TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMISSUUNNITELMA.....	6
1.7 POTILAIEN MÄÄRÄN PERUSTELUT.....	8
1.8 KESKEISET TOIMENPITEET TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMISEKSI.....	8
1.9 ODOTETUT TULOKSET JA MAHDOLLISET SEURAUKSET.....	9

SUOMENKIELINEN TIIVISTELMÄ TUTKIMUSPROTOKOLLASTA

1.1. Tausta ja perusteet

Kivunlievitys on iästä riippumaton perusoikeus. Vastasyntyneet kokevat kipua ja on osoitettu, että keskokset ovat jopa haavoittuneempia kivulle kuin myöhemmin syntyneet vauvat. Kaikista haavoittuneimmat keskokset ovat kuitenkin niitä, jota altistuvat eniten kivulle. Vastasyntyneet, jotka tulevat tehohoitoon, joko vastasyntyneiden (NICU) tai lasten tehohoitoyksikköön (PICU) käyvät läpi kymmeniä tai jopa satoja kivuliaita toimenpiteitä sairaalahoitonsa aikana. Nämä kivuliaat toimenpiteet sisältävät myös hengityskonehoitoon liittyvän intuboinnin. Kipu ja stressi, jotka liittyvät hengityskonehoitoon sekä toistuviin toimenpiteisiin ja kivuliaisiin sairauksiin on johtanut henkilökunnan käyttämään tehohoidossa olevilla vastasyntyneillä sedatiiveja (rauhottavia lääkkeitä) ja kipulääkkeitä (analgeetteja). Kivun subjektiivisuus ja sen arvioinnin vaikeus ovat todennäköisesti johtaneet erilaisiin käytäntöihin näiden lääkkeiden käytössä. Tähän mennessä näitä käytäntöjä on harvoin tutkittu.

Miksi sedaatio ja analgesia ovat tarpeellisia?

Hengityskonehoito on todennäköisesti kivulias hoitomuoto. Aikuiset kuvaavat usein hengityskonehoitoa kivuliaaksi ja ahdistusta lisääväksi kokemukseksi. Sedaation ja analgesian päätavoitteet ovat: kivun, stressin ja ärtyisyyden vähentäminen, verenpaineen vakauden edistäminen sekä sopeutumisen parantaminen hengityskonehoitoon ja hapetuksen parantaminen. Pitkällä aikavälillä stressin lievittämisen samoin kuin hapetuksen vaihtelujen ja verenpaineen vähentämisen uskotaan minivoivan neurologisten vaurioiden ja kuoleman riskiä. Sedatiivien ja analgeettien käyttöön kaikissa tilanteissa tulee kuitenkin aina kuulua pääperiaatteena se, ettei aiheuteta harmia (*first, do no harm*).

Kivulla ja stressillä vastasyntyneisyyskaudella voi olla monia haitallisia lyhyt- ja pitkäaikaisseuraamuksia. Joitain näistä seuraamuksista on vähennetty riittäväällä kipulääkityksellä. Tämänhetkinen tieto osoittaa sedaation ja analgesian tarpeellisuuden hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä.

Ohjeet sedaation ja analgesian käytön edistämiseksi

Lisääntynyt tietoisuus vastasyntyneiden kivun tuntemisesta, eettinen velvollisuus hoitaa kipua analgeeteilla sekä lisääntynyt tietoisuus siitä, että hoitamaton kipu johtaa muuttuneeseen reaktioon kivulle jatkuen läpi lapsuuden, samoin kuin tarve vastasyntyneiden inhimilliselle hoidolle ovat johtaneet kehittämään kansainvälisiä ja kansallisia suosituksia analgeettien käyttöön vastasyntyneillä. Näissä todetaan, että yksiköissä, joissa hoidetaan vastasyntyneitä, tulee kehittää ja ottaa käyttöön vastasyntyneiden kivunhoitoon liittyvät suositukset. Olemassa oleva kirjallisuus on kuitenkin edelleen ristiriitaista liittyen sedatiivien ja analgeettien käyttöön hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä. Tämänhetkinen tieto osoittaa näytön riittämättömyyden opioidien rutiinomaisesta käytöstä hengityskoneessa olevilla vastasyntyneillä ja sen, että opioideja tulisi käyttää valikoivasti. Sedaatio ja analgesia ovat äärimmäisen harvinaisia vauvoilla, jotka eivät ole hengityskonehoidossa.

Käytännöt Euroopassa ja USA:ssa

Aineistot sedaatioon ja analgesiaan liittyvistä käytännöistä hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä ovat hyvin harvinaisia. USA:ssa tehty SOPIAN -tutkimus vuonna 1995 osoitti, että seuraavat tekijät ennustivat sedaation ja analgesian käyttöä vastasyntyneillä: hengityskonehoito, korkea GA-ikä ja miessukupuoli. Vuonna 2005 tehty ranskalainen EIPPAIN -tutkimus osoitti, että jatkuvan sedaation ja analgesian määrä oli 69,9% hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä, mihin liittyi paljon vaihtelevuutta yksiköiden kesken (16,7 % –90,9%). Useimmiten käytettyjä lääkkeitä olivat midazolaami ja morfiini.

Tähän päivään mennessä ei ole aineistoa, jonka perusteella voitaisiin tehdä vertailua vastasyntyneiden kivunhoidosta Euroopan maiden välillä. Tämän tiedon saatavuus mahdollistaisi kuitenkin vertailut käytäntöjen välillä.

Tutkimushypoteesit

EUROPAIN -tutkimus on epidemiologinen tutkimus, joka perustuu seuraaviin hypoteeseihin:

- Useimmat hengityskonehoidossa olevat vastasyntyneet saavat jatkuvan sedaation ja analgesian.
- Vauvat, jotka eivät ole hengityskonehoidossa ovat harvoin sedatoituja.

- Morfiini, fentanyl ja midaxolaami ovat useimmin käytettyjä lääkkeitä tässä yhteydessä.
- Luotettavien kivunarviointimittareiden käyttö on harvinaista hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä, joilla on käytetty sedaatiota ja analgesiaa.
- Useimmat yksiköt ovat kehittäneet kirjalliset, paikalliset ohjeet sedaation ja analgesian käytöstä hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä, mutta käytäntöjen välillä on paljon vaihtelevuutta samassa yksikössä, eri yksiköiden välillä samassa maassa ja eri maiden välillä Euroopassa.
- Tähän liittyvien yleisten eurooppalaisten standardien kehittäminen, levittäminen ja säännöllinen päivitys tulevat parantamaan hoitoa ja kliinisiä tuloksia hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä.

1.2. Päätaavoite

Selvittää tämänhetkiset kliiniset käytännöt liittyen sedatiivien ja analgeettien käyttöön hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä Euroopan eri maissa.

1.3. Pääkriteerit

- Niiden hengityskonehoidossa olevien vastasyntyneiden määrä, jotka saavat sedaation ja analgesian Euroopan eri yksiköissä.
- Sedaatioon ja analgesiaan käytetyt lääkkeet hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä Euroopassa.
- Sedatiivien ja analgeettien käytön pituus hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä.
- Sedaation ja analgesian käyttöön liittyvien käytäntöjen samanlaisuus ja erilaisuus Euroopan maissa.

1.4. Toissijaiset tavoitteet ja kriteerit

- Selvittää vastasyntyneiden hoitoa tarjoavien yksiköiden osuutta, jotka ovat kehittäneet ja käyttäneet paikallisia kirjallisia ohjeita (a) tarjoamaan jatkuvaa sedaatiota ja analgesiaa hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä, samoin kuin (b) estämään ja hoitamaan toimenpiteeseen liittyvää kipua.
- Dokumentoida julkaistuja ohjeistuksia analgesian ja sedaation käytöstä vastasyntyneillä Euroopan maissa ja kehittää konsensus yleisistä eurooppalaisista standardeista, joita voidaan käyttää kaikissa lääketieteellisissä tapauksissa.
- Selvittää kivunarviointimittareiden esiintyvyys hengityskonehoidossa olevilla vastasyntyneillä ja arvioida niiden vaikutusta kivunhoitokäytäntöihin.
- Selvittää vieroitusoireiden arviointiin ja ehkäisyyn liittyviä hoitokäytäntöjä.

Toissijaiset kriteerit

- Vaihtelevuudet Euroopan maiden yksiköiden välillä, jotka ovat kehittäneet ja käyttäneet paikallisia kirjallisia ohjeita sedaation ja analgesian käyttöön hengityskonehoidossa oleville vastasyntyneille.
- Näihin liittyvien kansallisten ohjeiden tunnistaminen ja kuvaaminen vastasyntyneillä kaikissa osallistuneissa maissa. Suositeltavien lääkkeiden tunnistaminen.

1.5. Tutkimuksen tyyppi

- Epidemiologinen havainnointitutkimus

1.6. Tutkimuksen toteuttamissuunnitelma

EUROPAIN -tutkimus on havainnointitutkimus (observational), minkä vuoksi se ei tule häiritsemään rutiineja käytäntöjä osallistuvissa yksiköissä. Osallistuminen tähän tutkimukseen ei tule edellyttämään muutoksia potilaiden diagnostiikassa tai missään terapeuttisessa tai hoidollisessa toiminnassa. Tässä epidemiologisessa tutkimuksessa kerätään ainoastaan aineistoa jokaisen yksikön kliinisistä käytännöistä.

Sisäänottokriteerit ovat:

- Kaikki vastasyntyneet 44 raskausviikon ikään saakka. Tämä tarkoittaa esimerkiksi, että raskausviikolla 40 syntynyt lapsi voi olla tutkimuksessa mukana 28 päivän (4 viikon) postnataali-ikään saakka tai 32 raskausviikolla syntynyt lapsi voi olla mukana 12 viikon postnataali-ikään saakka.

Yksikön tasolla

- Osallistuminen EUROPAIN -tutkimukseen ei vaadi yksiköitä muuttamaan sillä hetkellä käytössään olevia toimintasuunnitelmia tai -tapoja. Yksikön koordinaattorit tulevat vain tuottamaan tietoa paikallisista toimintatavoista, joiden mukaan hoidetaan vastasyntyneiden toimenpiteeseen liittyvää kipua ja käytetään sedaatiota ja analgesiaa, samoin kuin tuottamaan tietoa yksikön yleisistä tilastoista. Kaikki vastasyntyneiden saamat hoidot hyväksytään, sillä tämä tutkimus ei sisällä mitään interventiota hoitokäytäntöjen muuttamiseksi.
- Koordinoiva hoitaja ja lääkäri, samoin kuin aineiston laadun arvioija tullaan nimeämään jokaisesta yksiköstä.

Kansallisella tasolla

- Kunkin maan koordinaattori tulee tuottamaan aineistoa kansallisista ohjeista, jotka liittyvät toimenpide kivun tai jatkuvan kivun hoitoon tai ennaltaehkäisemiseen vastasyntyneillä.

Aineistonkeruu

- Aineistonkeruu kestää jokaisen mukaan otetun vastasyntyneen kohdalla 28 päivää. Aineistonkeruu päättyy kuitenkin ennen 28 päivän täyttymistä niiden vauvojen kohdalla, jotka lähtevät pois yksiköstä (kotiutus, kuolema, siirto toiseen sairaalaan).
- Aineisto tullaan keräämään yksilökohtaisilla aineistonkeruulomakkeilla. Nämä lomakkeet sisältävät tietoa taustatekijöistä, hengitystuen muodoista, säännöllisesti tai tarvittaessa annetuista lääkkeistä (rauhottavat lääkkeet, kipulääkkeet ja keskushermostovaikuttavat lääkkeet), kivunarvioinnista ja lääkitysten lopettamisen käytännöistä.

- Paperiversiona olevat lomakkeet kirjoitetaan englanniksi, kuitenkin alaotsikot käännettyinä maan omalle kielelle. Sähköisessä muodossa olevan aineiston kyselylomakkeet esitetään maan omalla kielellä.
- Aineistonkeruulomakkeet täyttävät yksikön hoitaja tai lääkäri tai henkilö, jonka he siihen nimeävät.
- Jokaisessa yksikössä sisäänottoperiodi kestää yhden kuukauden.
- Aineisto syötetään sähköisessä muodossa olevalle kyselylomakkeelle (tai tarvittaessa ensin paperiversiolle).

1.7. Potilaiden määrän perustelut

Liittyen mukaan otettavien vastasyntyneiden määrään mahdollisten eroavaisuuksien osoittamiseksi sedatiivien ja analgeettien käytössä tutkimukseen osallistuvissa Euroopan maissa, olemme ottaneet huomioon skenaarion, jossa eroavaisuudet ovat pieniä. Täten olemme valinneet efektikooksi(W) 0,1. Oletamme myös, että 15 maata tulee osallistumaan. NCSS-PASS 2008 ohjelman avulla olemme löytäneet, että otoskoolla 2303 vastasyntyntä saavutetaan 90% voima määrittämään efektikoko (W) 0,1 käyttämällä Chi-Square-testin vapausasteita 14 (15 maata) merkitsevyytasolla (alpha) 0,05. Tämän vuoksi tavoitteena on saada mukaan keskimäärin 154 vastasyntyntä jokaisesta osallistuvasta maasta.

1.8. Keskeiset toimenpiteet tutkimuksen toteuttamiseksi

- Jokaisessa maassa kansalliset päätutkijat (The National Principal Investigators, NPI) lähettävät kutsut tutkimukseen liittymisestä kaikkiin maan 3-tason vastasyntyneitä hoitaviin yliopistosairaaloiden yksiköihin. NPI välittää sitten tiedot nimistä, sähköpostiosoitteista ja puhelinnumeroista niiden yksiköiden osalta, jotka hyväksyvät osallistumisen, EUROPAIN -tutkimuksen päätutkijoille (Ranska, Ruotsi).
- NPI on vastuussa maan kaikkien yksiköiden koordinoimisesta ja varmistaa tiedonkulun EUROPAIN -tutkimuksen päätutkijoiden kanssa.
- NPI kerää tutkimuksen osallistuvan maan demografiset taustatiedot.

- Jokaisesta yksiköstä nimetään koordinoiva hoitaja, lääkäri ja aineiston laadunarvioija. Koordinoiva hoitaja ja lääkäri ovat vastuussa tutkimuksen informoimisesta koko yksikön hoitohenkilökunnalle.
- EUROPAIN -tutkimuksen päättäjät ovat valmistelleet sähköisessä muodossa olevan aineistopohjan, johon aineisto syötetään. Aineisto voidaan syöttää suoraan potilasasiakirjoista. Paperiversio tästä aineistopohjasta tullaan jakamaan niihin yksiköihin, jotka mieluummin tekevät alustavan syötön paperilomakkeille ennen aineiston siirtämistä sähköiselle aineistopohjalle. Lääketietealan koordinaattori tai henkilö, jonka koordinaattori valitsee tähän tehtävään, tulee syöttämään aineiston tähän lopulliseen aineistopohjaan.
- Koordinoiva lääkäri raportoi yleiset tilastot yksiköstä, kuten vuodepaikkojen määrän, sisäänotettavien vastasyntyneiden määrän, hengityskonehoitopäivät jne. EUROPAIN -tutkimuksen päättäjöille.
- Jokainen yksikkö raportoi myös olemassa olevat paikalliset ohjeet hengityskonehoidossa olevien vastasyntyneiden sedaatiosta ja analgesiasta sisältäen myös lääkkeiden lopettamiseen liittyvät käytännöt ja kivunarviointimittareiden käytön.
- Seurantapaneeli (MONITORING PANEL). Seurantapaneeli luodaan arvioimaan tutkimuksen edistymistä. Paneeli tulee varmistamaan tiedonvälityksen kaikkien osallistuvien yksiköiden kanssa. Se muodostuu kahdesta täysiaikaisesti työskentelevästä henkilöstä tutkimusajanjaksona. He tulevat toimimaan Pariisissa ja työskentelemään EUROPAIN -tutkimuksen päättäjöiden alaisuudessa.

1.9. Odotetut tulokset ja mahdolliset seuraukset

Työhypoteesiemme perusteella oletamme, että useimmat hengityskonehoidossa olevat vastasyntyneet saavat jatkuvaa sedaatiota ja analgesiaa Euroopan yksiköissä. Oletamme kuitenkin, että tärkeitä eroavaisuuksia ilmenee maan yksiköiden välillä ja maiden välillä. Nämä eroavaisuudet tulevat todennäköisesti esiintymään myös paikallisten kirjallisten ohjeiden kehittämisessä. Tutkimus tulee tuomaan esille myös eroavaisuuksia hengityskonehoidossa olevien vastasyntyneiden analgeettien ja sedatiivien käytössä. Tällä hetkellä meillä ei ole tällaista aineistoa saatavilla. EUROPAIN -tutkimuksen tulokset mahdollistavat vastasyntyneiden kivunhoidon parantamisen Euroopassa. Tähän liittyvän tiedon saatavuus mahdollistaa hoitokäytäntöjen vertailun.