

## Over de samenvatting

### **Pijn en stress management.**

Het protocol werd ontwikkeld door: H.Hein (verpleegkundig specialist) en R.A van Lingen (Kinderarts-Neonatoloog) in samenwerking met alle 10 NICU's.

De tekst is niet alleen gebaseerd op de inhoud van de huidige protocollen van de 10 NICU's, maar ook zijn de richtlijn van de NVK, "Pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen" en de adviezen van de Landelijke Pijnwerkgroep NICU's in het protocol verwerkt.

## Doelgroep

Deze samenvatting is bedoeld voor: zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten.

## Definities

Pijn is een onaangename lichamelijke en emotionele ervaring die in verband wordt gebracht met bestaande of dreigende weefselbeschadiging<sup>1</sup>. Voor de neonaten is de definitie van Anand beter geschikt: de ervaring geassocieerd met daadwerkelijke of mogelijke weefselbeschadiging<sup>2</sup>.

Algemeen aanvaard is het standpunt dat zowel premature als a terme pasgeborenen pijn kunnen voelen en verder wordt er steeds vaker een relatie gelegd tussen pijn en stress<sup>3</sup>. Teveel aan prikkels of een over stimulatie door prikkels, kan leiden tot stress en op korte termijn tot onvoldoende herstel van de weefsels. Op de langere termijn kan het een nadelig effect hebben op de uiteindelijke ontwikkeling van het premature kind. Dat onder andere te zien is in de vorm van hersenbeschadiging veroorzaakt door verandering in de cerebrale doorbloeding. Dit kan ontstaan wanneer een kind gedurende enige tijd om wat voor reden dan ook in een slechte conditie is. Ook pijn en stress kunnen veranderingen in de cerebrale doorbloeding veroorzaken, teveel of te weinig cerebrale doorbloeding kunnen de oorzaak zijn van hersenletsel<sup>4</sup>. Neonatale hersenschade kan bij ernstige schade leiden tot ontwikkelingsachterstand of bij minder ernstige schade tot gedragsproblemen<sup>5</sup>. Dit impliceert dat goed pijn- en stressmanagement bij de pasgeborene de uitkomst van een kind kan beïnvloeden.

## Pijn en stress objectiveren

Voor alle pijnmeetinstrumenten bij pasgeborenen geldt dat er geen vergelijking mogelijk is met de gouden standaard, d.w.z. zelfrapportage. Vandaar dat men het instrument veelal vergelijkt met de expert mening van de verpleegkundige, ouders en artsen of een bestaand instrument om de validiteit te testen.

Bijna alle pijnmeetinstrumenten voor pasgeborenen zijn ontwikkeld voor het meten van acute of procedurele pijn. Een twintigtal, veel op elkaar lijkende instrumenten voor pasgeborenen, is beschikbaar. Een internationale consensus-groep heeft echter gepleit voor het gebruik van een beperkt aantal instrumenten<sup>6</sup>. Voor de pasgeborenen en zuigelingen kan het best de COMFORTneo gedragsschaal worden gebruikt voor het aantonen van acute en postoperatieve pijn<sup>7</sup>. Controle op de aanwezigheid van pijn en het pijnstillende effect van medicatie dienen tijdens ieder patiëntencontact geëvalueerd te worden.

## Pijnbehandeling

Pijnbestrijding zal vaak een combinatie omvatten van niet-farmacologische en farmacologische behandeling. Niet farmacologische handelingen zoals aanbieden van speen, geven van borstvoeding, sucrose toediening, hands-on, kangoeroeën en inbakeren, zijn het meest effectief wanneer ze gecombineerd worden gebruikt en niet onafhankelijk van elkaar<sup>8,9</sup>.

Pijn bij de pasgeborene is in verschillende stadia in te delen van lichte pijn tot ernstige pijn, waarbij het al of niet aanwezig zijn van stress van invloed kan zijn op de pijnbeleving van de pasgeborene. Pijnbehandeling kan in verschillende stadia worden toegepast, de lichte pijn zal een andere pijnbehandeling vergen dan de ernstige pijn. Schematisch zijn de volgende pijnbehandelingen mogelijk, waarbij rekening gehouden moet worden met het optreden van tolerantie en abstinentie.

### -1 Niet farmacologische behandeling.

- Sucrose toediening, aanbieden van speen, geven van borstvoeding, hands-on, kangoeroeën, inbakeren (zie [www.lpn-s.nl](http://www.lpn-s.nl)).

### -2 Locale anaesthesie.

- Lidocaïne, Emla.

### -3 Rectale, orale en intraveneuze toediening.

- Paracetamol.
- Morfine.
- Fentanyl

### -4 Combinatie met sedatie en/of verslapping.

- Rocuronium – morfine.
- Midazolam – morfine.
- Propofol – morfine.
- Fenobarbital, chloralhydraat, lorazepam.

### -5 Tolerantie en abstinentie.

- Indicatie voor methadon.
- Omschakeling van intraveneuze morfine naar orale methadon.
- Omschakeling van intra veneuze fentanyl naar orale methadon.
- Omschakeling van intra veneuze midazolam naar orale lorazepam.

## -1. Niet-farmacologische behandeling.

De toediening van sucrose ( sucrose 24% oraal), 2 minuten voor de pijnlijke ingreep in de wangzak druppelen, al dan niet in combinatie met zuigen op een speen, is de meest toegepaste en onderzochte vorm van niet-farmacologische analgesie. De effecten van het toedienen van sucrose bij prematuren < 32 weken en het herhaaldelijk toedienen van sucrose op de neurocognitieve ontwikkeling op lange termijn zijn niet bestudeerd.

In combinatie met zuigen op een speen is sucrose toediening effectiever. Handelingsgebonden complicaties die kunnen optreden zijn kokhalzen, verslikken en desaturatie. Van sucrose zijn geen bijwerkingen beschreven.

Over de juiste dosering, het tijdsinterval en het maximale aantal giften per dag ontbreken data. Gebaseerd op ervaring adviseren we:

Dosering afhankelijk van het gewicht, 3 – 6 dd toedienen.

- < 1000 gram 0,1 - 0,5 ml
- Tussen 1000 – 2500 gram 0,2 - 1 ml.
- A terme neonaten 1 - 2 ml.

Er zijn aanwijzingen dat borstvoeding of het toedienen van orale moedermelk een soortgelijk pijn verlagend effect heeft als het toedienen van sucrose. De combinatie van zuigen op een speen en het toedienen van sucrose liet in verschillende studies het beste resultaat zien op het pijn verlagend effect<sup>10</sup>.

Hands-on, kangoeroeën of inbakeren in combinatie met het toedienen van een speen en sucrose laat het beste resultaat zien<sup>10-14</sup>.

## -2. Lokaal toe te passen pijnbestrijding.

### Lidocaïne.

#### ***Eigenschappen.***

Lidocaïne wordt gebruikt voor lokale diepere analgesie als er kleine ingrepen verricht worden. Toediening subcutane, infiltratie van de insteekplaats.

Bij beademde kinderen kan de combinatie met systemische pijnbestrijding worden overwogen

#### ***Kinetische gegevens.***

Het werkt na 5 minuten en heeft een analgetisch effect van ongeveer 45 minuten tot 2 uur.

#### ***Doseringen.***

Maximale toediening 4 - 5 mg/kg per keer.

#### ***Bijwerkingen.***

Geen informatie.

#### ***Interactie.***

Bij pasgeborenen moet in verband met de doorbloeding en de mogelijk nog niet overal goede vaatvoorziening géén adrenaline toegevoegd worden.

#### ***Contra-indicatie.***

Bij accidentele intraveneuze injectie of een te hoge dosering van lidocaïne zijn bijverschijnselen als ritmestoornissen, hypotensie, convulsies en zelfs plotselinge dood beschreven.

**Antidotum.**

Intralipid. Referentie werkboek klinische anesthesiologie en uitleg op toxicologie.org.

**EMLA.**

**Eigenschappen.**

Lidocaïne-prilocaine-crème (EMLA®), werkt na applicatie op de huid na ongeveer 60 minuten. Bij pasgeborenen en kinderen met een deels kapotte huid (eczeem) werkt het al na 30-45 minuten. Het verdient aanbeveling om EMLA® te gebruiken bij lumbaalpunctie. (Richtlijn NVK)

Na aanbrengen van de EMLA® moet aansluitend de plaats waar de EMLA® crème is aangebracht worden bedekt met een doorzichtige folie, (bijgeleverde tegaderm, maar niet met de plakzijde op de huid bevestigen). Bij kinderen met huidafwijkingen zoals atopisch eczeem moet een halve of kwart dosering gegeven worden. De werkingsduur is 1 uur, na deze tijd neemt het analgetisch effect af.

**Kinetische gegevens.**

Geen informatie.

**Doseringen.**

Pasgeborenen tot een gewicht van 1000 gram, maximaal 0,5 gram (=0,5ml) op 1,5 x 1,5 cm oppervlakte aanbrengen 15 minuten voor de ingreep.

Pasgeborenen vanaf een gewicht van 1000 gram, maximaal 1 gram (=1ml) op 3x3 cm oppervlakte aanbrengen 30 minuten voor de ingreep.

**Bijwerkingen.**

EMLA® zou, theoretisch, bij te hoge doses en bij een kapotte of verhoogd doorlaatbare huid (sommige vormen van constitutioneel eczeem, [extreem] premature baby's in de eerste levensdagen) aanleiding kunnen geven tot methemoglobinemie. Het is een zelden voorkomende bijwerking en een eenmalige dosis is niet geassocieerd met methemoglobinemie in vergelijking met placebo. Als tijdelijke reactie kan zowel roodheid als bleekheid en verweking (blanching) optreden.

**Contra-indicaties.**

Het middel moet niet worden gegeven als sulfonamiden (bv. cotrimoxazol) gebruikt worden.

**Interactie.**

Bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de vorming van methemoglobine kunnen indiceren, zoals sulfonamiden, neemt het risico op methemoglobinemie toe.

**-3. Rectale, orale en intraveneuze toediening.**

**Paracetamol.**

**Eigenschappen.**

Paracetamol kan voor lichte tot matige pijn voorgeschreven worden indien niet langer dan 48-72 uur gebruikt. De dosering en het doseringsinterval dienen aangepast te worden aan leeftijd, lichaamsgewicht en de conditie van het kind<sup>15-21</sup>.

Paracetamol is nog niet onderzocht voor perioden langer dan 24 uur bij prematuren en langer dan 72 uur bij à terme neonaten.

Na een vacuümextractie geeft een éénmalige rectale dosis verbetering van de klinische conditie, zo nodig na 6 uur herhalen als er nog symptomen zijn<sup>22</sup>. Bij pijn op basis van de pijnscore maximaal 72 uur geven.

Vanwege de geringe enterale voedingsintake verdient rectale toediening echter de voorkeur tot 120-150ml/kg enterale voeding bereikt wordt. Om goede pijnstilling te verkrijgen heb je oraal minder per kg lichaamsgewicht nodig dan rectaal. Onderhoudsdosering is afhankelijk van postconceptionele leeftijd.

Sommigen starten met paracetamol intraveneus, soms wordt het gegeven bij patiënten bij wie opiaten onvoldoende effect hebben en er een onmogelijkheid is tot het toedienen van paracetamol oraal of rectaal. Paracetamol iv bij chirurgische patiënten heeft ook een morfine sparend effect<sup>23</sup>.

### **Kinetische gegevens.**

Paracetamol werkt tegen pijn en koorts, wordt snel geresorbeerd, maximale plasmaspiegel wordt bij pasgeborenen al na 15- 60 minuten bereikt. Het werkt ongeveer 1-3 uur. De maximale plasmaspiegel wordt bij prematuren na enkele uren bereikt; het werkt bij prematuren 8-12 uur. Orale toediening verdient de voorkeur boven rectale toediening omdat absorptie sneller is, de biologische beschikbaarheid beter voorspelbaar is en dosering nauwkeuriger aangepast kan worden aan het gewicht.

Recente publicaties tonen aan dat intraveneuze toediening leidt tot een voorspelbaar farmacokinetisch profiel<sup>24</sup>.

### **Doseringen.**

Dosering paracetamol naar postconceptionele leeftijd voor orale toediening<sup>19</sup>.

Leeftijd in weken	Oplaad mg/kg	Onderhoud mg/kg	Interval in uren	Cum dagdosis mg/kg/dag
t/m 30 wkn	25	12	12	24
30 – 34 wkn	25	15	8	45
34 – 1 maand	25	15	6	60
> 1 maand	25	15	4	90

Dosering paracetamol naar postconceptionele leeftijd voor rectale toediening<sup>19</sup>.

Leeftijd in weken	Oplaad mg/kg	Onderhoud mg/kg	Interval in uren	Cum dagdosis mg/kg/dag
t/m 30 wkn	35	15	12	30
30 – 34 wkn	35	20	8	60
34 – 1 maand	35	20	6	80
> 1 maand	35	20	4	120

Dosering paracetamol naar postconceptionele leeftijd voor intraveneuze toediening<sup>24, 25.\*</sup>.

Leeftijd in wkn	Oplaad mg/kg	Onderhoud mg/kg	Interval in uren	Cum dagdosis mg/kg/dag
t/m 28 wkn	10	6	6	24
28 – 32 wkn	10	6	6	24
32 – 36 wkn	20	10	6	40
36 - > 1 maand	20	10	6	40

\* K Allegaert persoonlijke communicatie.

### **Bijwerkingen.**

Bij overdosering bestaat het gevaar voor hepatotoxiciteit, bij neonaten is er echter een grote hoeveelheid glutathion aanwezig waardoor de kans op toxiciteit zeer gering is.

### **Contra-indicatie.**

Langdurig of veelvuldig gebruik van paracetamol wordt ontraden.

### **Interactie.**

Geen informatie.

## **Morfine.**

### **Eigenschappen.**

Morfine wordt gegeven bij behandeling van chronische en hevige pijn en post chirurgische pijn. Een positieve bijwerking is het sederende effect van opiaten. Het verdient aanbeveling om continu morfine toe te dienen aan pasgeborenen na een operatie, tijdens beademing als er sprake is van pijn en bij pijnlijke aandoeningen als NEC. Bij pasgeborenen die met grote regelmaat invasieve en dus pijnlijke procedures moeten ondergaan, waarbij vaak geldt dat naarmate de kinderen zieker zijn zij ook meer ingrepen te verduren krijgen en ook vaak beademd zullen worden, kan morfine overwogen worden<sup>26,27</sup>.

Bij langdurig gebruik kan tolerantie en accumulatie optreden. Significante abstinentiesymptomen zijn beschreven bij een continue infusie > 3 - 5 dagen. Indien intraveneuze morfine toediening niet meer noodzakelijk is, kan worden overgegaan naar orale methadon.

### **Kinetische gegevens.**

Orale toediening van morfine heeft de voorkeur boven rectale toediening van morfine, vanwege de grote variabiliteit in rectale absorptie en onbetrouwbare dosis-effect respons.

Bij starten van continue intraveneuze toediening dient een oplaaddosis gegeven te worden. De werkzame spiegel wordt bereikt na 10-15 minuten. Steady state concentraties worden bereikt na 24 – 48 uur<sup>28</sup>.

### **Doseringen.**

Oraal moet de actuele intraveneuze morfine dosering worden verdubbeld, en dan verdeeld over 4 – 6 giften. (rekenvoorbeeld: patiënt heeft 10 µg/kg /h, de totale hoeveelheid morfine is dan 240 µg/kg /dag, deze waarde wordt dan verdubbeld en verdeeld over 4 – 6 giften).

Orale dosering 0,3 – 0,5 mg/kg/dag, verdeeld over 6 dd.

Bij lopende intraveneuze toediening en een nieuwe pijnlijke ingreep kan een halve of hele oplaaddosis (0,05-0,1 mg/kg) worden overwogen.

Bij persisterende pijn, kan na een bolus de onderhoudsdosering worden opgehoogd.

Dosering morfine naar postconceptionele leeftijd.

Leeftijd in wkn	Oplaad µg/kg	Onderhoud µg/kg/h
< 37 wkn	50 - 100	5 - 20
Aterme	50 – 100	10 - 20

### **Bijwerkingen.**

Bijwerkingen zijn ademdepressie met hypoventilatie en apneus, bradycardieën en hypotensie, verminderde gastro-intestinale motiliteit en ileus, blaasretentie, het ontwikkelen van tolerantie en onttrekkingsverschijnselen na staken. Door de individueel variabele klaring van morfine kan bij continue toediening accumulatie optreden, in een enkel geval is juist een hogere dosering nodig om analgesie te bereiken. Verschijnselen van onrust of abnormale bewegingen

(myoclonieën, convulsies) kunnen passen bij onvoldoende dosering als ook bij overdosering of accumulatie.

Afbouwen van morfine dient op basis van pijnscores te gebeuren.

Indien langer dan 3 – 5 dagen morfine wordt gegeven kunnen abstinentiesverschijnselen optreden bij staken van de toediening. In dat geval wordt geadviseerd om de onderhoudsdosering in enkele dagen af te bouwen met 10 – 40% per dag. Voorkomen van abstinentiesverschijnselen bij langere noodzaak tot pijnbestrijding zou ook kunnen door na een week over te gaan op fentanyl.

#### **Contra-indicatie.**

Bij morfine is er in vergelijking met fentanyl meer kans op systemische hypotensie, en door histamine release is er kans op bronchospasme bij chronische long aandoeningen (BPD).

#### **Interactie.**

Wanneer morfine gestart wordt kan ook gelijktijdig paracetamol worden overwogen met het oog op het morfine sparend effect van paracetamol.

#### **Antidotum.**

Als antidotum voor morfine kan naloxon 0,1 mg/kg iv worden gegeven, er kan een rebound effect ontstaan doordat naloxon eerder is uitgewerkt dan morfine.

### **Fentanyl.**

#### **Eigenschappen.**

Er zijn weinig studies over het gebruik van fentanyl bij (premature) pasgeborenen. Indien met toediening van morfine onvoldoende pijnstillende en/of sederende werking behaald wordt kan overgegaan worden op fentanyl. In geval van ernstige hemodynamische instabiliteit valt eveneens fentanyl te overwegen. Er is minder effect van fentanyl op de darmmotiliteit dan bij morfine.

#### **Kinetische gegevens.**

Fentanyl continu intraveneus is 100x potenter dan morfine.

Bij langdurig gebruik, bij een continue infusie > 5 dagen, kunnen tolerantie en significante abstinentiesymptomen optreden. Indien de intraveneuze fentanyl toediening niet meer noodzakelijk is, kan worden overgegaan op orale methadon.

#### **Doseringen.**

Dosering fentanyl naar postconceptionele leeftijd.

Leeftijd wkn	Oplaad µg/kg	Onderhoud µg/kg/h
< 37 wkn	0,5	0,5 - 2
A terme	1	1 – 3
A terme*	10 - 20	1 – 3 ophogen tot max 5 2 – 5 ophogen tot max 20

\* Dosering vanuit protocol Maastricht en Nijmegen.

#### **Bijwerkingen.**

Fentanyl leidt sneller tot ontwikkeling van tolerantie dan morfine (hogere doses nodig voor hetzelfde effect) en bij snelle intraveneuze toediening is er kans op ernstige bradycardieën en spierrigiditeit van de thorax. Bijwerkingen, spierrigiditeit (voornamelijk van de thorax), ademhalingsdepressie, apneu, niet-epileptogene myoclonieën, hypotensie, bradycardie,

misselijkheid, braken, laryngospasmen, allergische reacties (zoals anafylaxie, bronchospasmen, pruritus, urticaria), asystolie, verminderde gastro-intestinale motiliteit en urineretentie.

**Contra-indicatie.**

Sterke remmers van CYP3A4 zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, fluconazol of ritonavir kunnen de plasmaconcentratie van fentanyl verhogen.

**Interacties.**

Geen informatie.

**Antidotum.**

Als antidotum voor morfine kan naloxon 0,1 mg/kg iv worden gegeven, er kan een rebound effect ontstaan doordat naloxon eerder is uitgewerkt dan morfine.

**-5 Combinatie met sedatie en/of verslapping.**

De sederende werking van morfine en fentanyl wordt verder buiten beschouwing gelaten.

**Rocuronium.**

**Eigenschappen.**

Rocuronium is een niet-depolariserende spierverslapper. Het heeft geen analgetische of sederende werking. Er zijn geen acute cardiovasculaire effecten. Rocuronium wordt gebruikt wanneer snel en kort effect gewenst is, b.v. bij intubatie. Spierverslapping wordt altijd in combinatie met sedatie gegeven, en pas nadat sedatie alléén onvoldoende gunstig effect geeft.

**Kinetische gegevens.**

Er zijn weinig gegevens over farmacokinetiek en –dynamiek bij pasgeborenen.

Na intraveneuze toediening treedt binnen 1 à 2 minuten paralyse op, die ongeveer 30 minuten aanhoudt.

**Doseringen.**

Dosering rocuronium.

Oplaad mg/kg	Onderhoud mg/kg/h
0,3 – 0,6	0,3 – 0,6

**Bijwerkingen.**

Tachycardie.

**Contra-indicatie.**

Geen informatie

**Interactie.**

Geen informatie

**Antidotum.**

Sugammadex 2mg/kg iv

**Propofol.**

**Eigenschappen.**

Het werkingsmechanisme is complex en beslaat meerdere neurotransmittersystemen in het brein (GABA, Acetylcholine en NMDA).

Intubatie met goede sedatie en analgesie leidt tot een snellere succesvolle intubatie. Onderzoek heeft aangetoond dat propofol effectiever is dan de combinatie van morfine, atropine en suxamethonium bij intubaties van neonaten<sup>29-32</sup>. Kanttekening hierbij is dat er hoge doses



gegeven moeten worden om het gewenste effect te behalen met als vaak voorkomende bijwerking (in 40%) hypotensie<sup>30</sup>. Ondanks dat het veelvuldig gebruikt wordt is er nog weinig over bekend.

**Kinetische gegevens.**

Propofol is een kortwerkend hypnoticum en heeft géén analgetisch effect. Het werkt binnen 1 minuut en heeft een korte halfwaardetijd (30-60 min). Het is lipofiel en verdeelt zich daardoor snel in het lichaam.

De farmacodynamiek van propofol is bij pasgeborenen nog onvoldoende bestudeerd en er zijn aanwijzingen voor risico op stapeling bij herhaalde giften van propofol door insufficiënte glucuronidatie in het bijzonder bij prematuren en gedurende de eerste levensweek<sup>31</sup>.

**Doseringen.**

Dosering 1– 2 mg/kg i.v.

**Bijwerkingen.**

Bijwerkingen zijn kortdurende verlaging van de bloeddruk en hypo- dan wel apneu.

**Contra-indicatie.**

Contra-indicaties voor het gebruik van propofol berusten op het bloeddrukverlagend effect en het dempende effect op mitochondria: patiënten met bedreigde circulatie door sepsis, anafylaxie of hartafwijkingen en mitochondriële aandoeningen.

Continue propofol toediening is gevaarlijk en mag niet worden gebruikt bij neonaten. Gezien de ernstige bijwerkingen (metabole acidose, rhabdomyolyse, nierfalen, hyperlipidemie, aritmieën, hartfalen; het propofolsyndroom)<sup>32</sup> wordt propofol alleen bij intubatie gebruikt.

**Interactie.**

Doordat de werkzame stof is opgelost in een soja emulsie is het inspuiten (extreem) pijnlijk. Het verdient aanbeveling om het 1 op 1 te verdunnen en langzaam in te spuiten.

**Midazolam.**

**Eigenschappen.**

Midazolam heeft een snel intredende sederende en slaap inducerende werking en heeft een anticonvulsieve en spierrelaxerende werking.

Wordt gegeven voor sedatie, onderhoudssedatie, premedicatie, convulsies

**Kinetische gegevens.**

Intraveneus toediening effect na 3 minuten.

**Doseringen.**

Dosering midazolam.

Oplaad mg/kg	Onderhoud mg/kg
0,1 – 0,2	0,05 – 0,2

**Bijwerkingen.**

Na intraveneuze toediening kan eventueel bloeddrukdaling of ademdepressie of apneu optreden. Het kan centraal de sederende werking van psychopharmaca versterken.

**Contra-indicaties**

Vanwege het aangetoonde toegenomen risico op IVH in een relatief kleine studie (NOPAIN) is het gebruik relatief gecontra-indiceerd < 35 weken.

**Interactie.**

De oplaaddosis dient langzaam gegeven te worden.

**Antidotum.**

Flumazenil (Anexate) 0,01 mg/kg/dosis.

### Fenobarbital.

#### ***Eigenschappen.***

Fenobarbital is een langwerkend barbituraat dat depressie van het centraal zenuw stelsel veroorzaakt, halfwaardetijd 2-6 dagen. Het kan worden gebruikt bij voortdurende onrust aan de beademing, ondanks sedatie met ander middel. Wordt gegeven voor sedatie en convulsies.

#### ***Kinetische gegevens.***

Bij neonaten kan door onrijpheid van de lever de halfwaardetijd verlengd zijn.

#### ***Doseringen.***

Dosering 5 – 10 mg/kg.

#### ***Bijwerkingen.***

Bijwerkingen zijn enzyminductie van de lever.

#### ***Contra-indicatie.***

Geen informatie

#### ***Interactie.***

Beïnvloeding van het metabolisme van andere geneesmiddelen b.v. fenytoïne. In combinatie met diazepam kan ademdepressie optreden, soms paradoxale agitatie, zelden megaloblastaire anemie.

### Chloralhydraat.

#### ***Eigenschappen.***

Chloralhydraat is een betrekkelijk veilig sedativum / hypnoticum bij pasgeborenen. Het wordt vrij snel door de lever omgezet in tri-chloro-ethanol, de werkzame metaboliet. Bij chronische longziekte als BPD is morfine door de histamine-release en daardoor bronchusobstructie relatief gecontra-indiceerd. Chloralhydraat is het middel van eerste keus als sedatie is gewenst bij neonaten met chronische longproblemen (BPD).

#### ***Kinetische gegevens.***

Na toediening volgt na ongeveer 30 minuten sedatie, die enkele uren kan aanhouden.

#### ***Doseringen.***

Dosering 50 mg/kg oraal/rectaal.

#### ***Bijwerkingen.***

Na toediening kan een paradoxale reactie optreden. Voorts zijn bradycardie, hypotensie en cardiovasculaire collaps beschreven. Een nadeel is het optreden van irritatie van slijmvliezen, met gastritis of proctitis als gevolg. Bij chronische toediening kan (na 1 - 2 weken) gewenning en afhankelijkheid optreden, met onttrekkingsverschijnselen bij staken. Voorts is bij chronisch gebruik het optreden van een metabole acidose door accumulatie van tri-chloro-acetaat en het optreden van nierfunctiestoornissen beschreven.

#### ***Contra-indicatie.***

Het is gecontra-indiceerd bij kinderen met lever- en nierfunctiestoornissen.

#### ***Interactie.***

Geen informatie.

## Lorazepam.

### ***Eigenschappen.***

Lorazepam lijkt een veilig sedativum bij kinderen. Het is de eerste keus indien kortdurende sedatie (dagen - weken) is gewenst bij b.v. kunstmatige ventilatie, mits de postmenstruele leeftijd ongeveer op of voorbij à terme is.

Lorazepam kan gebruikt worden als alternatief als intraveneuze toediening van midazolam niet meer mogelijk of wenselijk is.

### ***Kinetische gegevens.***

Lorazepam wordt in niet-actieve metaboliëten omgezet en in de urine uitgescheiden. De halfwaardetijd bedraagt bij volwassenen 12 - 16 uur, maar is bij kinderen langer met een grote interindividuele spreiding.

### ***Doseringen.***

Dosering 0,05 mg/kg/keer, ophogen tot 0,1 mg/kg/keer max 6x daags intra veneus of oraal.

### ***Bijwerkingen.***

Optreden van paradoxale reactie met acute opwindings, epileptische aanvallen en myoklonie.

### ***Contra-indicatie.***

Ernstige lever insufficiëntie.

### ***Interactie.***

Geen informatie.

## **-5 Tolerantie en abstinentie.**

Het toepassen van sedatie met benzodiazepines, barbituraten en opiaten kan leiden tot tolerantie, fysieke afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen. De kans hierop stijgt bij een toenemende dosering en duur van de behandeling.

De incidentie van iatrogeen geïnduceerde ontwenningsverschijnselen na langdurig opiaatgebruik bij zuigelingen is onbekend. Op de PICU wordt een incidentie gevonden van 50% bij kinderen die langer dan 5 dagen fentanyl intraveneus krijgen en zelfs 100% als het meer dan 9 dagen betreft. Verhoogd risico heeft een cumulatieve hoge doses, jonge leeftijd en kortwerkende opiaten (bijv. Fentanyl).

Over het algemeen wordt aangenomen dat prematuren sneller tolerantie ontwikkelen dan à terme geboren neonaten maar dat zij minder klinische tekenen laten zien van ontwenning door langdurig opioïden gebruik<sup>33</sup>. Mogelijk komt dit door onrijpheid van het centraal zenuwstelsel of minder opslag in vetdepots. De ontwikkeling van tolerantie is niet voorspellend voor het krijgen van ontwenningsverschijnselen. Wel is de cumulatieve dosis van fentanyl, waarbij de dosis varieert van > 415 mcg tot >1,6 mg/kg als ook de duur van toediening (>8 dagen) geassocieerd met de kans op abstinentie. Het is dan ook noodzakelijk bij neonaten die langdurige en hogere doses opiaten toegediend krijgen dit langzaam af te bouwen en hierbij is de Comfortscore leidend. Afbouwen kan 2-3 weken duren en aan te raden is om tijdens het afbouwen over te gaan op orale methadon toediening zodat i.v. toegang niet meer noodzakelijk is. Een studie van Robertson uit 2000<sup>34</sup> in een pediatriësch populatie laat zien dat weaning volgens een vooropgesteld protocol significant sneller gaat dan bij kinderen die niet geprotocolleerd worden afgebouwd.

### **Indicatie voor methadon.**

Pasgeborenen/zuigelingen met ontwenningsverschijnselen na langdurig opiaatgebruik (>5 dagen) waarbij niet-medicamenteuze therapie onvoldoende effect heeft. Er moet aan onderstaande voorwaarden worden voldaan:

1. Initieel wordt getracht in kleinere stapjes af te bouwen (10% van de dosis per dag) Als dit niet lukt of er een intraveneuze toegangsprobleem is wordt methadon oraal overwogen.
2. Andere oorzaken van symptomen die op ontwenningsverschijnselen lijken zoals; pijn/ ondersedatie, discomfort, lage cardiac output, hypoxie, hypercapnie, sepsis/infectie, elektrolyten verstoring en metabole stoornissen moeten overwogen worden.
3. Finniganscore moet voorafgaand aan starten  $2x \geq 8$  zijn, tijdens methadon gebruik moeten in ieder geval elke 8 uur Finniganscores verricht worden. Bij score  $\geq 8$  iedere 4 uur een score herhalen.

### **Contra-indicaties.**

Methadon (hoge doses) kan verlenging van het QT-interval geven en leiden tot hartritmestoornissen, vooraf dient een ECG gemaakt te worden en 36-48 uur na starten opnieuw.

### **Bijwerkingen.**

Vaak misselijkheid, braken, obstipatie, duizeligheid, droge mond en sedatief effect. Verder miosis, visusstoornissen, euforie of dysforie en bij hoge doses hypotensie, 'torsade de pointes', QTc-interval verlenging en ademhalingsdepressie

### **Interacties.**

Afname werking van methadon bij combinatie met enzyminductoren: abacavir, aminoglutethimide, barbituraten, carbamazepine, darunavir, efavirenz, fenytoïne, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, rifabutine, rifampicine, ritonavir of tipranavir. Overig effect: de toxiciteit van zidovudine kan toenemen. Methadon (hoge doses) kan het QTc-interval verlengen en torsade de pointes is gemeld; het risico hierop is verhoogd bij combinatie met andere middelen waarbij torsade de pointes is gemeld. (zie waarschuwingen in EPIC) Tevens de interacties van opiaten in het algemeen: risico op serotoninesyndroom bij gelijktijdige behandeling met pethidine of tramadol en niet-selectieve MAO-remmers.

### **Omschakeling van intraveneuze morfine naar orale methadon.**

Startdoserings: morfine intraveneuze dagdosering equipotent (1:1) omzetten in methadon intraveneus.

Let op dit geldt alleen voor morfine, bij gebruik van ander opiaat zoek equipotente dosering van methadon intraveneus op (bron geneesmiddelen tekst opiaten op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)). Er wordt in de literatuur zowel een omrekendosering van methadon intraveneus naar enteraal van 2:1 en 1:1 gebruikt. Op basis van de hoge biologische beschikbaarheid (70-80%) is gekozen de methadon intraveneus naar enteraal 1:1 om te zetten in dit protocol. De halfwaardetijd bij kinderen is zeer variabel  $t_{1/2}$  19,2 uur (range 3,6-62u) Het eindresultaat is dus iv dagdosering morfine 1:1 omzetten in dagdosering methadon enteraal.

- 1<sup>ste</sup> 24 uur: startdosis methadon verdelen over 6 giften (morphine infuus na 2<sup>de</sup> gift halveren, na 3<sup>de</sup> gift wederom halveren en na 4<sup>de</sup> gift staken)
- 2<sup>de</sup>-4<sup>de</sup> 24 uur: hoeveelheid per dosis handhaven, verminderen naar 4 giften per dag
- 5<sup>de</sup>-7<sup>de</sup> 24 uur: hoeveelheid per dosis handhaven, verminderen naar 3 giften
- 8<sup>de</sup>-10<sup>de</sup> 24 uur: hoeveelheid per dosis handhaven, verminderen naar 2 giften
- 11<sup>de</sup>-13<sup>de</sup> 24 uur: dagdosering halveren en geven in 2 giften
- 14<sup>de</sup> dag stop

N.B. 1. Bij opnieuw optreden van ontwenningsverschijnselen (Finniganscore tweemaal  $\geq 8$ ), stap terug in het schema of dosering ophogen met 0,05mg/kg/dosis.

N. B. 2. Bij recidiverende ontwenningsverschijnselen verleng alle afbouwstappen met 24 uur.

### Omschakeling van intraveneuze fentanyl naar orale methadon.

Potency (fentanyl:methadone) 100:1

Half-life (fentanyl:methadone) 1:75-100

Oral bioavailability (methadone) 75 - 80%

Bereken de dagelijkse intraveneuze fentanyl dosis in mg/dag.

Deze dosering is de startdosering methadon in mg/dag.

Verdeel deze dosis methadon over 2 giften per dag (2dd, oraal).

Halveer de hoeveelheid intraveneuze fentanyl na de tweede gift methadon.

Halveer opnieuw de hoeveelheid intraveneuze fentanyl na de derde gift methadon.

Na de vierde gift methadon kan de intraveneuze fentanyl gestopt worden.

De dosering van methadon wordt nadien elke week verlaagd met 20% van de startdosering, indien er geen abstinentieverschijnselen meer zijn.

Na 5-6 weken kan de methadon gestopt worden.

Indien discomfort meer wordt door onrust kan midazolam worden gegeven.

Midazolam: 0,01 – 0,03 mg/kg/uur.

### Omschakeling van intraveneuze midazolam naar orale lorazepam.

Potency (midazolam:lorazepam) 1:2

Half-live (midazolam:lorazepam) 1:6

Orale bioavailability (methadone) 60 – 70%

Bereken de dagelijkse intraveneuze midazolam dosis in mg/dag.

Deze dosering gedeeld door 12 is de startdosering lorazepam in mg/dag.

Verdeel deze dosis lorazepam over 4 giften per dag (4dd, oraal).

Halveer de hoeveelheid intraveneuze midazolam na de tweede gift lorazepam.

Halveer opnieuw de hoeveelheid intraveneuze midazolam na de derde gift lorazepam.

Na de vierde gift lorazepam kan de intraveneuze midazolam gestopt worden.

De dosering van lorazepam wordt nadien elke week verlaagd met 20% van de startdosering, indien er geen abstinentieverschijnselen meer zijn.

Na 5-6 weken kan de lorazepam gestopt worden.

## Schema diagnosecategoriën

Indicatie	Middel	Toelichting
<b><i>Geboortetraumata</i></b>		Oplaad, onderhoud (opl, oh)
Caput succedaneum Cephaal hematoom Subgaleale bloeding Huidlaesies	Paracetamol	Max 48 uur, opl, oh
Fracturen	Paracetamol	Max 48 uur, opl, oh
Hematomen	Paracetamol	Max 48 uur, opl, oh
Vacuümextractie, forceps	Paracetamol	Opl, zn eenmalig herhalen
<b><i>Interventies</i></b>	Alle interventies gaan gepaard met het aanbieden van speen en hands-on,	
Aanbrengen EEG elektrodes	Paracetamol	Opl
Afnahme weefselbiopt.	EMLA	
Arteriële punctie	Sucrose	
Blaaskatheterisatie	Sucrose	
Blaaspunctie	Sucrose, EMLA	
Biopsie (huid/spier)	Lidocaïne, morfine, paracetamol	Opl
Capillaire bloedafname	Sucrose	
Nasaal, Endotracheaal uitzuigen	Sucrose	
Inbrengen CFM naalden	Sucrose	
Inbrengen CPAP-tube.	Sucrose	
Inbrengen thoraxdrain, in situ zijn verwijderen van	Morfine, Lidocaïne, midazolam, fenobarbital	Opl
Inbrengen perifeer infuus, perifere arterielijn, percutane centrale veneuze lijn	Sucrose, EMLA	
Inbrengen maagsonde, NPT	Sucrose	
Inentingen	EMLA, sucrose, paracetamol	Opl
Intubatie	Morfine, fentanyl, propofol, rocuronium	Opl
Lasertherapie bij ROP	Morfine, paracetamol	Opl

Lumbaalpunctie	EMLA, sucrose	
Nasaal uitzuigen	Sucrose	
Rickham punctie	Sucrose	
ROP screening	Paracetamol, sucrose, oxybuprocainehydrochloride	Opl
Spoelen extravasatieletsel	Morfine, lidocaïne, paracetamol	Opl
Venapunctie	Sucrose, EMLA	
Verwijderen van pleisters, hechtingen.	Sucrose	
Wondverzorging.	Paracetamol, sucrose	Opl
Pleister verwijderen	Sucrose	
MRI	Chloralhydraat	
<b>Aandoeningen</b>		
Meningitis	Morfine	Opl, oh
Peritonitis	Morfine, paracetamol	Opl, oh
Necrotiserende enterocolitis	Morfine, midazolam, fenobarbital, paracetamol	Opl, oh
PPHN	Morfine, midazolam, fenobarbital, rocuronium	Opl, oh
Thoraxdrainage	Morfine, midazolam, fenobarbital	Opl, oh
Post operatieve pijn	Morfine, paracetamol, fentanyl, bupivacaïne	Opl, oh
Verwijderen Broviac	Lidocaïne	Opl
Oedeem	Morfine	Opl, oh
Hydrops foetalis	Morfine	Opl, oh
Huidnecrose	Paracetamol, morfine	Opl, oh
Extravasatie letsel, subcutaan infuus	Paracetamol	Opl, oh
Zeer pijnlijke fractuur, osteogenesis imperfecta	Morfine, paracetamol	Opl
Erpse parese	Paracetamol	Opl
BPD	Chloralhydraat, lorazepam	
Onrust aan beademing	Morfine, midazolam, fenobarbital, rocuronium, lorazepam	Opl, oh Lorazepam vanaf a terme leeftijd
SSSS/Epidermiolysis bullosa	Morfine, paracetamol	Opl, oh
Veelvuldig invasieve procedures	Morfine	Opl, oh

## Verantwoording

H. Hein MA

Verpleegkundig Specialist

NICU, Amalia kindercentrum, Isala Zwolle

Dr R.A. van Lingen

Kinderarts – neonatoloog

Afdeling Neonatologie, Amalia kindercentrum, Isala Zwolle

## Literatuur

1. International Association for Study of Pain 1979. "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" In: Merskey H, Bogduk N (eds) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle, 1994: 209-214. Update May 2012.
2. Anand KJS, McGrath PJ. An overview of current issues and their historical background. In: Anand KJS, McGrath PJ (eds) Pain in Neonates. Elsevier 1993.
3. Van Lingen RA. Pijn en stress bij pasgeborenen. Tijdschr Kindergeneeskd 2001;69:97-102.
4. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. Biol Neonate 1998;73:1-9.
5. Weisglas-Kuperus N, Koot HM, Baerts W, Fetter WP, Sauer PJ. Behaviour problems of very low-birth weight children. Dev Med Child Neurol. 1993;35:406-16.
6. Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155:173-80.
7. Van Dijk M, Roofthoofd DW, Anand KJ, Guldmond F, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. Clin J Pain. 2009;25):607-16.
8. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. Clin J Pain 2007;23:219-21.
9. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD004950.
10. Stevens, B, Johnston, C, Franck, L, Petryshen P et al. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. Nurs Res 1999;48:35-43.
11. Campos, RG. Soothing pain-elicited distress in infants with swaddling and pacifiers. Child Dev 1989;60:781-92.



12. Campos, RG. Rocking and pacifiers: two comforting interventions for heelstick pain. *Res Nurs Health* 1994;17:321-31.
13. Shann F. Suckling and sugar reduce pain in babies. *Lancet* 2007;369:721-3
14. Brovedani P, Montico M, Shardlow A, Strajn T, Demarini S. Suckling and sugar for pain reduction in babies. *Lancet* 2007; 369:1429-30.
15. Lin YC, Sussman HH, Benitz WE. Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paediatr Anaesth.* 1997;7:457-9.
16. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JME, Kuizenga AJ, et al. Paracetamol pharmacokinetics and metabolism in preterm neonates after a rectally administered single dose. *Arch Dis Child Fet Neon Ed* 1999;80:F59-63.
17. Van Lingen RA, Deinum HT, Quak CM, Okken A, Tibboel D. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:509-15.
18. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:125-34.
19. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology.* 2002;96:1336-45.
20. Anderson BJ, Pons G, Autret-Leca E, Allegaert K, Boccard E. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:282-92.
21. Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, Vanhole C, et al. Intra- and interindividual variability of glucuronidation of paracetamol during repeated administration of propacetamol in neonates. *Acta Paediatr.* 2005;94:1273-9.
22. Van Lingen RA, Quak CM, Deinum HT, van de Logt F, et al. Effect of rectally administered paracetamol on infants delivered by vacuum extraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:73-8.
23. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg M, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery. *JAMA* 2013;309:149-54.
24. Van Ganzewinkel C, Derijks L, Anand KJS, van Lingen RA, et al. Multiple intravenous doses of paracetamol result in a predictable pharmacokinetic profile in very preterm infants. *Acta Paediatrica* 2014;103:612-7.
25. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ, The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child.* 2011;96:575-80.
26. Simons SH, van Dijk M, Anand KJS, Roofthoot D, et al. Why do we still hurt newborn babies? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1058-64.
27. Scott CS, Riggs W, Ling EW, Fitzgerald CF, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessments in premature newborns. *J Pediatr* 1999;135:423-9.
28. Young TE, Mangum B. *Neofax 2006, A manual of drugs used in neonatal care.* 2006; 166.
29. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, et al. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatr.* 2007; 119:e1248-55.
30. Simons SH, van der Lee R, Reiss IK, van Weissenbruch MM. Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr.* 2013 102: e487-92.

31. Allegaert K, Peeters MY, Verbesselt R, Tibboel D, et al. Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth* 2007;99:864-870.
32. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 1998;8:491-9.
33. Hudak ML, Tan RC, Committee on drugs; committee on fetus and newborn; American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129:e540-60.
34. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1:119-23.
35. NVK Richtlijn Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen 2009  
<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht/Lijst/tabid/1601/articleType/CategoryView/categoryId/95/Pijn.aspx>