

# *Prehospital analgesi av barn med ekstremitetsskader*

*Kan administrasjon av intranasal ketamin og fentanyl bidra til effektiv og trygg smertelindring?*



Bilde hentet fra [www.osloskolen.no](http://www.osloskolen.no). Gjengitt med tillatelse.

**Bacheloroppgave**  
**Bachelorstudium i Prehospitalt arbeid – paramedic**  
**OsloMet – storbyuniversitetet**  
**Antall ord: 10 913**  
**29. mai 2018**

## SAMMENDRAG

**Problemstilling:** *“Prehospital analgesi av barn med ekstremitetsskader: kan intranasal administrasjon av ketamin og fentanyl bidra til effektiv og trygg smertelindring?”*

**Bakgrunn:** Akutte smerter er et hyppig symptom i prehospital sammenhenger. Forskning tilsier at smerte blir underbehandlet både inhospitalt og prehospitalt. Rent historisk sett rammer det dessverre oftest barn og erfaringen fra klinisk praksis viser at dette fortsatt er noe som gjentar seg. Per i dag er det et begrenset tilbud av smertelindringsmetoder for barn i norsk prehospital tjeneste. Et alternativ til analgesi kan være intranasal ketamin eller fentanyl. Formålet med oppgaven er dermed å fokusere på tidligere forskning rundt intranasal administrering av ketamin og fentanyl, der primærmålet er å evaluere effekten og tryggheten ved bruk av denne smertelindringsmetoden på barn.

**Materiale og metode:** Denne oppgaven er en litteraturstudie. Det er benyttet revidert PICO-skjema i søkestrategien som et verktøy for å finne best egnet forskning til problemstillingen. Gjennom systematiske søk i databaser og ustrukturerte søk endte vi opp med å inkludere åtte artikler i oppgaven.

**Resultat:** De utvalgte artiklene viser at intranasal ketamin og fentanyl gir god smertelindrende effekt på denne pasientgruppen. Det ses i form av reduksjon i smerteskår og positiv subjektiv opplevelse hos pasienten. Videre viser det seg at de observerte bivirkningene er få og av mild karakter, noe som underbygger at intranasal ketamin og fentanyl fremstår som trygg smertelindring.

**Diskusjon og avslutning:** Både intranasal ketamin og fentanyl har vist seg å være effektiv smertelindring hos barn med akutte smerter grunnet ekstremitetsskader. Det er behov for mer forskning for finne ut om dette er en trygg form for smertelindring. Den intranasale metoden er enkel å anvende og gir et tilbud om mindre ubehag ved legemiddeladministrering, dermed egner denne type smertelindring seg spesielt godt til barn. Til tross for at det er etterlenget med ytterligere forskning, tyder resultatene på at metoden kan implementeres prehospitalt i Norge.

## INNHALDSFORTEGNELSE

|  |    |
|--|----|
| <b>1.0 INTRODUKSJON</b> .....  | 1  |
| 1.1 Bakgrunn for valg av tema .....  | 1  |
| 1.2 Problemstilling og avgrensning .....   | 2  |
| <b>2.0 METODE</b> .....  | 4  |
| 2.1 Litteraturstudie .....   | 4  |
| 2.2 Inklusjonskriterier .....  | 4  |
| 2.3 Søkeprosess .....  | 5  |
| 2.4 Kildekritikk .....   | 7  |
| 2.5 Forskningsetikk .....  | 8  |
| 2.6 Litteratormatriser .....   | 9  |
| <b>3.0 TEORI</b> .....   | 11 |
| 3.1 Smerte .....   | 11 |
| 3.1.1 Akutte smerter .....   | 12 |
| 3.1.2 Smerteskårning .....   | 13 |
| 3.1.3 Oligoanalgesi .....  | 14 |
| 3.2 Barn .....   | 14 |
| 3.2.1 Barn og smerter .....  | 14 |
| 3.2.2 Barn og legemidler .....   | 15 |
| 3.3 Prehospital behandlingspraksis av traumatiske smerter .....                          | 16 |
| 3.4 Intranasal administrasjon .....  | 16 |
| 3.4.1 MAD Nasal™ .....   | 17 |
| 3.4.2 Kontraindikasjoner og feilkilder .....   | 18 |
| 3.5 Ketamin .....  | 18 |
| 3.5.1 Egenskaper og virkningsmekanisme .....   | 18 |
| 3.5.2 Bivirkninger .....   | 19 |
| 3.6 Fentanyl .....   | 19 |
| 3.6.1 Egenskaper og virkningsmekanisme .....   | 20 |
| 3.6.2 Bivirkninger .....   | 20 |
| <b>4.0 RESULTAT</b> .....  | 21 |
| 4.1 Reduksjon i smerteskår og subjektiv opplevelse av smerte .....                       | 21 |
| 4.2 Forekomst av bivirkninger ved administrering av intranasal ketamin og fentanyl ..... | 25 |

|  |    |
|--|----|
| <b>5.0 DISKUSJON</b> .....   | 27 |
| 5.1 Er effekten av intranasal ketamin og fentanyl tilstrekkelig? .....               | 27 |
| 5.2 Er det trygt å administrere intranasal ketamin og fentanyl?.....                 | 29 |
| 5.3 Er det effektivt og trygt å implementere metodene i prehospital behandling?..... | 31 |
| 5.4 Etske overveielser.....  | 31 |
| 5.5 Begrensninger med oppgaven .....   | 33 |
| <b>6.0 AVSLUTNING</b> .....  | 35 |
| <b>7.0 LITTERATURLISTE</b> .....   | 36 |
| <b>Vedlegg 1 – Søkeresultat i Medline</b> .....                                      | 43 |
| <b>Vedlegg 2 - Konsekvenser av utilstrekkelig behandling av akutte smerter</b> ..... | 44 |
| <b>Vedlegg 3– Smerteskåringsmetoder</b> .....  | 45 |
| <b>Vedlegg 4 - Prosedyrer for behandling av traumatiske smerter hos barn</b> .....   | 46 |

## 1.0 INTRODUKSJON

### 1.1 Bakgrunn for valg av tema

Omtrent en fjerdedel av norsk befolkning er barn i alderen 0-18 år (Nordeng & Spigset, 2013, s. 316). Globalt sett er norske barn blant de friskeste, og dødeligheten i forbindelse med ulykker har gått betydelig ned siden 1950-tallet (Dybing & Stoltenberg, 2006; Folkehelseinstituttet, 2014a). Likevel skjer det ulykker som gjør at barn pådrar seg ulike skader av varierende alvorlighetsgrad. I følge Folkehelseinstituttet blir om lag 166 500 barn og unge i alderen 1-17 år behandlet for skader årlig. De yngste barna har en tendens til å pådra seg skader i ansikt og hodet på grunn av fall, mens litt eldre barn ofte skader hånd, albue og ankel (Folkehelseinstituttet, 2016). En av de vanligste skadetyper ved sykehusopphold for barn er armbrudd (Dybing & Stoltenberg, 2006). Statistisk sett er ungdom den delen av befolkningen som er mest utsatt for skader, og gjentatte ganger skjer det i forbindelse med lek og idrett (Folkehelseinstituttet, 2014a). Skadene som oppstår medfører ofte akutte smerter, som er et hyppig symptom i prehospitalt sammenhenger og gjør i flere tilfeller pasienten behandlingstrengende (Browne et al., 2016, s. 59).

Flere studier viser til at smerter blir underbehandlet både inhospitalt og prehospitalt, noe som betegnes som oligoanalgesi (Bakkellund et al., 2013; Dale & Bjørnsen, 2015; Pierik et al., 2015). Historisk sett viser det seg at manglende smertelindring spesielt berører barn og årsakene til det kan være mange (Caroline, 2014; A. Murphy, Barrett, et al., 2014). En studie viser at kunnskapsmangel, organisatoriske retningslinjer, kulturelle påvirkninger og forhold hos prehospitalt personell (holdninger, erfaringer, ferdigheter), er begrensninger for optimal smertelindring (Berben, Meijs, van Grunsven, Schoonhoven & van Achterberg, 2012, s. 1399). I forbindelse med klinisk praksis og assistentstilling i ambulansetjenesten har vi erfart at barn blir utilstrekkelig smertelindret og at retningslinjene kan oppfattes som restriktive ved medisinerings. Samtidig er det flere ambulansetjenester som har begrensede muligheter til ulike administrasjonsmåter av legemidler. Vanlig behandlingspraksis for moderate til sterke smerter er blant annet intravenøs (IV) tilførsel av morfin (Bakkellund et al., 2013, s. 428). Denne administrasjonsmåten kan være utfordrende på barn, både med tanke på urolighet hos barnet, frykt for smerter ved prosedyrer og vanskeligheter med å etablere IV-tilgang (Saunders, Adalgais & Nelson, 2010; Yeaman, Oakley, Meek & Graudins, 2013). Ettersom

dette er et aktuelt forbedringsområde og barn er en sårbar pasientgruppe ønsker vi å se nærmere på andre alternativer for smertelindring.

Én studie påpeker blant annet at den intranasale (IN) administrasjonsmetoden bør utforskes ytterligere med tanke på å forbedre behandling av barn (A. Murphy, Barrett, et al., 2014, s. 497). Metoden tilbyr en ikke-invasiv måte å gi medikamenter på og anses som enkel å bruke (Rech, Barbas, Chaney, Greenhalgh & Turck, 2017, s. 208). I Norge benyttes IN ketamin (INK) og fentanyl (INF) som smertelindring, men bruken er ikke spesielt utbredt prehospitalt. På bakgrunn av norske tradisjoner med ski, friluftsliv og idrett er det forventet at prehospitalt personell møter situasjoner som kan innebære ulykker med traumatiske skader. I slike tilfeller kan pasienten oppleve sterke smerter, og det er dermed nødvendig med rask og effektiv administrasjon av smertelindring. Tilstrekkelig analgesi vil kunne redusere stress hos pasienten, samt fremme forflytning og eventuell frigjøring (Chambers & Guly, 1993, s. 190).

Hensikten med denne litteraturstudien er å undersøke om prehospital administrasjon av INK og INF kan bidra til effektiv og trygg smertelindring av barn med ekstremitetsskader grunnet små til moderate traumer. Videre ønsker vi å se nærmere på om metodene kan overføres til norsk ambulansetjeneste. Utilstrekkelig smertebehandling hos barn er et faktum og det er flere områder som kan endres for at det skal skje en forbedring, blant annet bruk av IN administrasjon (A. Murphy, Barrett, et al., 2014). Konsekvensene av å ikke gi adekvat smertelindring kan føre til fysisk og psykisk påkjenning, og det er blant annet kjent at det kan gi forsinket rekonvalesenstid og senskader (Browne et al., 2016; Caroline, 2014).

## **1.2 Problemstilling og avgrensning**

*“Prehospital analgesi av barn med ekstremitetsskader: kan intranasal administrasjon av ketamin og fentanyl bidra til effektiv og trygg smertelindring?”*

Oppgaven baserer seg på prehospital IN smertelindring ved kliniske tegn på ekstremitetsskader hos barn. Smertelindring innebærer både ikke-medikamentelle og medikamentelle tiltak, men med bakgrunn i problemstillingens vinkling vil det kun fokuseres på medikamentell administrering av INK og INF. Det er tatt utgangspunkt i akutte smerter hos barn i alderen 0-18 år, men unntaksvis trekkes det inn forskning som omfatter både barn og voksne. Med ekstremitetsskader menes hovedsakelig muskel- og skjelettskader i

ekstremitetene etter små til moderate traumer. Primært vil det fokuseres på akutte smerter ved ekstremitetsskader, men akutte smerter av annen årsak har en viss grad av overføringsverdi og vil dermed kunne vurderes. Dessuten kan behandlingspraksis være tilsvarende lik ved ulike typer akutte smerter. Effektiv smertelindring defineres som reduksjon i smerteskår, i tillegg til eventuelle positive subjektive opplevelser. Trygg smertelindring innebærer ingen eller få bivirkninger som anses som milde og det skal heller ikke oppleves uheldige effekter. I følge Nordeng og Spigset (2013) er en uheldig effekt blant annet feilbruk av legemidler, eksempelvis overdosering (Nordeng & Spigset, 2013, s. 68). Vi vil se på effekten og tryggheten av INK og INF som separerte doser, samt vurdere hvilket av de to medikamentene som gir størst analgetisk effekt. Hovedsakelig ønsker vi å benytte forskning basert på prehospitalet smertelindring, men på grunn av mulige begrensninger på forskningsfeltet vil det også anvendes studier som omfatter inhospitalet smertelindring.

## 2.0 METODE

### 2.1 Litteraturstudie

Metode er et redskap for å fremskaffe kunnskap slik at vi kan oppklare en problemstilling (Dalland, 2017, s. 52). Denne oppgaven er en litteraturstudie, som er et eksempel på en metode. Hensikten er å undersøke eksisterende litteratur for å besvare den valgte problemstillingen på en god måte. Metoden gir tilgang til en stor mengde data og bidrar dermed til økt innsikt i et tema (Thidemann, 2015, s. 76 og 79-80). I en litteraturstudie kan den innhentede forskningen enten være av kvalitativ eller kvantitativ karakter. En kvalitativ metode tar for seg menneskers meninger og opplevelser som ikke lar seg tallfeste, i motsetning til kvantitativ metode som består av resultater med målbare enheter (Dalland, 2017, s. 52-53).

### 2.2 Inklusjonskriterier

I forkant av litteratursøket ble det definert inklusjonskriterier for å begrense mengden treff og finne best egnet vitenskapelig litteratur. Inklusjonskriteriene tydeliggjøres i tabell 1.

De utvalgte artiklene baserer seg både på kvalitative og kvantitative forskningsmetoder. Smertelindrende effekt av medikamenter kan enten kartlegges i form av subjektive opplevelser, eller ved hjelp av smerteskåringsmetoder som gir målbare data. Både vitenskapelige artikler basert på kvalitativ og kvantitativ forskning kan av den grunn inkluderes for å besvare problemstillingen. Dette vil gjenspeile en variabilitet i oppgaven.

I oppgaven er det inkludert ellers friske barn med lokaliserte ekstremitetsskader, som smertelindres ved hjelp av IN administrasjon. Med bakgrunn i at det er et annet behandlingsfokus hos pasienter med multitraumer, bevissthetstap eller med sirkulatorisk eller respiratorisk påvirkning, er artikler som omhandler disse ekskludert. Det er inkludert studier fra både inohospitale og prehospitale sammenhenger som innebærer akuttmottak, legevakt og ambulansetjeneste. Studier fra poliklinikker eller postoperative settinger som anses å ha lavere overføringsverdi til prehospital tjeneste er utelukket.



Tabell 1: Inklusjonskriterier for vitenskapelige forskningsartikler.

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Populasjon</b>   | Gutter og jenter i alderen 0-18 år<br>Inhospitalt og prehospitalt   |
| <b>Intervensjon</b> | Effekt og trygghet av intranasal ketamin og fentanyl  |
| <b>Design</b>       | Kvalitativ og kvantitativ forskning<br>Randomiserte kontrollerte studier (RCT)<br>Prospektive observasjonsstudier/intervensjonsstudier<br>Retrospektive studier<br>Systematiske oversiktsartikler (reviews) |
| <b>Språk</b>        | Norsk, svensk, dansk og engelsk   |
| <b>År</b>           | De siste 10 år (2008-2018)  |

### 2.3 Søkeprosess

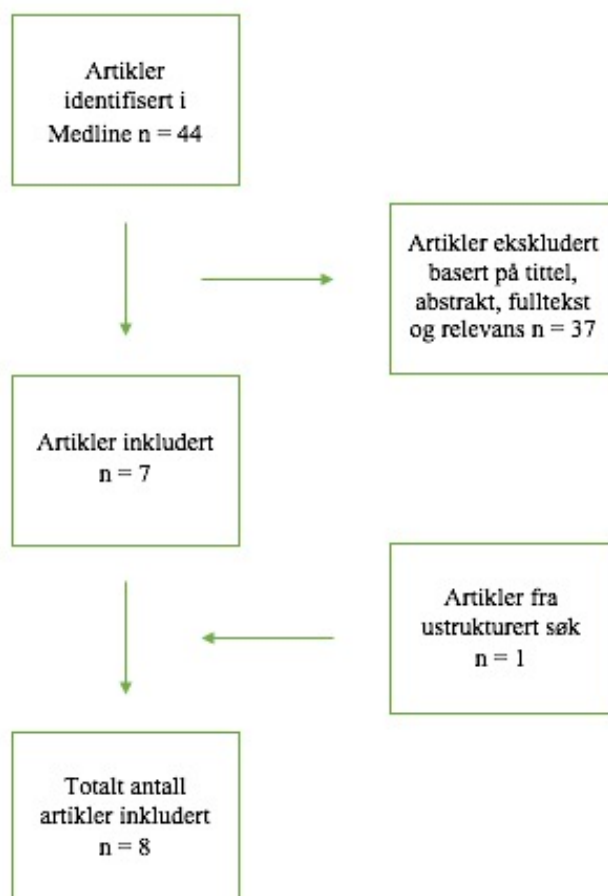
Før selve søket startet var det nødvendig å organisere ønskede søkeord. Med utgangspunkt i problemstillingen ble det funnet en rekke ord som var aktuelle å bruke. For å øke bredden av søket var det nødvendig å oversette ordene til engelsk, noe som delvis ble gjort ved bruk av Helsebibliotekets terminologibase “MeSH på norsk og engelsk”. MeSH (Medical Subject Headings) er et internasjonalt begrepssystem som omfatter medisinske og helsefaglige termer. En MeSH-term inkluderer nærliggende begreper og synonymer (Aasen, 2018; Aasen & Nylund, 2012). Alle søkeordene er listet opp i tabell 2.

For å gjøre søket strukturert, ble revidert PICO-modell benyttet. PICO, som står for *patient/problem, intervention, comparison* og *outcome*, er et nyttig verktøy for å gjøre en systematisk oppdeling av et spørsmål. Hver av bokstavene i modellen representerer ulike komponenter som vanligvis utgjør et klinisk spørsmål (Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim & Reinart, 2012, s. 33). Vi har valgt å ekskludere *Comparison* fra PICO-skjemaet, selv om oppgaven har som delmål å se på hvilket av de to medikamentene som gir best analgetisk effekt. Fokuset i oppgaven er ikke å sammenligne INK og INF, men å se på effekten og tryggheten av metodene hver for seg. Dessuten kan søket begrenses ytterligere ved å inkludere *Comparison*, og dermed føre til at ønsket litteratur ikke oppdages.

Videre ble det gjort systematiske søk i databasene Medline, Cinahl, Cochrane library, Epistemonikos og Embase ved å benytte kombinasjoner av ord i PIO-skjema (tabell 2). Disse databasene er i stor grad knyttet til helsefaglig vitenskap, og ble dermed ansett som relevante. I tillegg ble det utført ustrukturerte søk med enkeltord fra PIO-skjema i google scholar og pubmed. Søkeordene som er benyttet er vist i tabell 2, funn er organisert i flytskjema (figur 1) og søkeresultatet i Medline som ga flest treff er vist i vedlegg 1. De relevante artiklene som ble inkludert er presentert i 2.6 Litteraturmatriser.

Tabell 2: PIO-skjema

|                     |   |    |     |
|---------------------|---|----|-----|
| <b>Patient</b>      | Child<br>Pediatric/Pediatrics<br>Adolescent<br>Infant   | OR | AND |
| <b>Population</b>   | Prehospital<br>Emergency department<br>Emergency medical services<br>Emergency medical technicians<br>Emergency medicine<br>Emergency service, hospital<br>Out of hospital<br>Emergency responders<br>Paramedic | OR |     |
| <b>Intervention</b> | Administration, intranasal<br>Intranasal, ketamine<br>Intranasal, fentanyl<br>Intranasal route  | OR |     |
| <b>Outcome</b>      | Pain measurement<br>Pain management<br>Pain relief<br>Analgesia<br>Analgesics<br>Effectiveness<br>Effect  | OR |     |



Figur 1: Flytskjema som viser valg av forskning.

## 2.4 Kildekritikk

Kildekritikk innebærer å utføre en kritisk analyse av valgt litteratur, samt å gjøre rede for hvilke utvelgelseskriterier som lå til grunn. På denne måten er det mulig å bedømme kildenes troverdighet (Dalland, 2017, s. 152).

I en oppgave bør det i størst mulig grad benyttes primærkilder slik at feiltolkninger forhindres (Dalland, 2017, s. 171). Med bakgrunn i bachelorens innleveringsfrist og lang ventetid ved bestilling av primærkilder, ble det i enkelte tilfeller tatt i bruk sekundærkilder. Fagbøker fra universitetets læringscenter og tidligere pensumbøker fra paramedicstudiet ble benyttet, da de anses å være sikre kilder. I tillegg er det anvendt nettsider og lovdata som er aktuelle for litteraturstudiet.

Etter søkeprosessen ble det gjort en utvelgelse av vitenskapelige artikler for å finne hvilke som var best egnet for oppgaven. Ved å anvende sjekklister fra folkehelseinstituttet ble artiklene analysert og vurdert basert på hvilket studiedesign de var bygd opp etter.

Eksempelvis ble sjekklisten for RCT-design benyttet for de randomiserte kontrollerte studiene (Folkehelseinstituttet, 2014b). Kvalitetsvurderingen basert på sjekklister kommer frem i 2.6 Litteratormatriser. Alle de utvalgte artiklene er fagfellevurdert (peer review), som vil si at de på forhånd er vurdert av minst to fagfeller med hensyn til kvalitet og forskningsmetode, før det avgjøres om de skal forkastes, revideres eller publiseres (Hildebrandt, 2011).

## 2.5 Forskningsetikk

I flere tilfeller kan etiske spørsmål reises grunnet måten vi mennesker direkte eller indirekte påvirker hverandre på. Etikk omhandler hva som er riktig eller galt i form av regler, retningslinjer og prinsipper. Når forskning direkte involverer mennesker oppstår etiske problemstillinger, særlig gjelder det gjennom eksperimenter eller observasjoner (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2016, s. 83-84).

De åtte utvalgte artiklene er etisk godkjent av sin lokale forskningsetiske komité.

Forskingsetisk komité må på forhånd godkjenne prosjekt som berører mennesker og det er flere strenge retningslinjer og lover som må etterfølges (Johannessen et al., 2016, s. 85). I forkant skal det gjennomgås en omfattende risikovurdering som skal komme forsøkspersonene til gode (Helseforskningsloven, 2009, § 22). Forskeren må sørge for at deltakernes autonomi og selvbestemmelse ivaretas, samt beskytte deres anonymitet og beholde taushetsplikten (Dalland, 2017, s. 77). Det skal i tillegg tilrettelegges for at forsøkspersonene kan trekke seg fra prosjektet når som helst, uavhengig av negative konsekvenser. Samtidig er forskeren ansvarlig for å begrense skadeomfanget og minimere ubehaget og belastningen for deltakerne (Johannessen et al., 2016, s. 85-86). Alle deltakerne i de utvalgte studiene er anonymiserte og det var åpent for at de kunne trekke seg. I følge Helseforskningsloven skal forskningen stoppes hvis det viser seg at risikoen er større enn fordelene (Helseforskningsloven, 2009, § 22).

Helsinkideklarasjonen er et eksempel på en etisk retningslinje som fokuserer på å ivareta svake grupper i studier, og forskning må etterfølge disse. Barn representerer en sårbar pasientgruppe hvor det er nødvendig med mer forskning for å øke kunnskapen om

behandling. Forskingen bør sådan være fordelaktig for pasientgruppen og deltakelsen må være frivillig (Førde, 2014).

Forskningsmetoden og utførelsen i en studie bør tilpasses deltakernes alder og individuelle behov som særlig gjelder barn og unge (Backe-Hansen, 2009). På forhånd må det tas hensyn til om pasienten er samtykkekompetent eller ikke (Helseforskningsloven, 2009, § 17), noe som er det etiske fokuset i denne oppgaven og redegjøres nærmere i 5.4 Etiske overveielser.

## 2.6 Litteraturmatriser

Inspirasjon for oppsett av litteraturmatrise er hentet fra ”Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter - den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving” (Thidemann, 2015, s. 90). Matrisene i tabell 3 er kortfattet, gir en rask oversikt over de inkluderte artiklene og viser sentrale aspekter ved studiene.

Tabell 3: Litteraturmatrise som beskriver de utvalgte artiklene

| Matrise | Førsteforfatter | Årstall | Metode og design                            | Hovedfunn  | Kvalitet        | Etikk                             |
|---------|-----------------|---------|---|--|-----------------|-----------------------------------|
| 1       | Bendall         | 2011    | Ikke-blindet retrospektiv komparativ studie | INF gir reduksjon i smerteskår.<br>Ingen dokumentasjon av bivirkninger i denne studien.                      | Moderat/<br>god | Godkjent av lokal etisk komité    |
| 2       | Cole            | 2009    | Prospektiv intervensjonsstudie              | INF er en effektiv, trygg og godt tolerert metode.<br>Ingen observerte bivirkninger eller uheldige effekter. | Moderat         | Godkjent av regional etisk komité |
| 3       | Graudins        | 2015    | Dobbelt-blindet RCT                         | Reduksjon i smerteskår for INK og INF.<br>Hyppigere og mindre alvorlige bivirkninger ved INK.                | God             | Godkjent av lokal etisk komité    |
| 4       | Karlsen         | 2014    | Prospektiv observasjonsstudie               | Lavere rating i smerteskår ved INF.<br>Ingen alvorlige bivirkninger.   | Moderat/<br>god | Godkjent av lokal etisk komité    |

|          |          |      |                                |   |                 |                                 |
|----------|----------|------|--------------------------------|---|-----------------|---------------------------------|
| <b>5</b> | Murphy   | 2017 | Prospektiv tverrsnittstudie    | INF anses å være trygg og effektiv. Observerer milde bivirkninger.  | Moderat         | Godkjent av lokal etisk komité  |
| <b>6</b> | Reynolds | 2017 | Dobbelt-blindet RCT            | Reduksjon i smerteskår. Ingen forskjell i effekten mellom INK og INF. Flere og mindre alvorlige bivirkninger ved INK. | God             | Godkjent av etisk komité        |
| <b>7</b> | Saunders | 2010 | Prospektiv intervensjonsstudie | Reduksjon i smerteskår for INF. Vurderer ikke bivirkninger.   | Moderat/<br>god | Godkjent av etisk komité.       |
| <b>8</b> | Yeaman   | 2013 | Prospektiv observasjonsstudie  | Reduksjon i smerteskår ved INK. Rapportert milde bivirkninger.  | Moderat/<br>god | Godkjent av lokal etisk komité. |

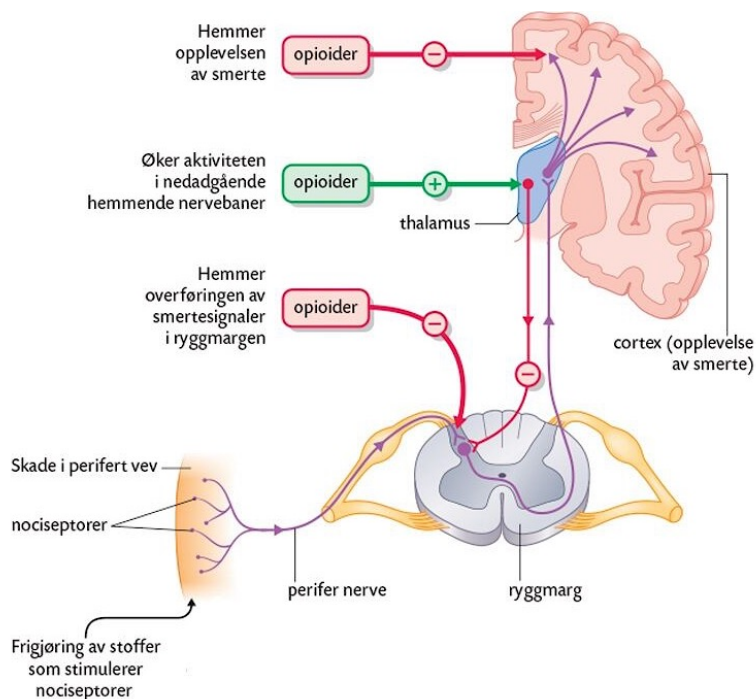
## 3.0 TEORI

### 3.1 Smerte

Kroppen vår har flere viktige sanser, deriblant smertesansen. I følge International Association for the Study of Pain (IASP) kan smerte defineres som en ubehagelig sensorisk og følelsesmessig opplevelse forbundet med vevsødeleggelse eller mulig vevsødeleggelse ((IASP), 1994). Med andre ord kan smerte sies å være kroppens respons på skade og det er nettopp det som gjør denne sansen så viktig. Ved å respondere på skade er det mulig å trekke seg unna slik at vevet beskyttes, eller å unngå skadelige stimuli i utgangspunktet (Sand, Sjaastad & Haug, 2014, s. 189).

Alle sanseintrykk er avhengig av at sanseceller påvirkes av diverse stimuli, omdanner stimuli til elektriske impulser og fører disse videre til sentralnervesystemet hvor informasjonen kan prosesseres. Sansecellene som oppfatter smertestimuli er sensoriske nervefibrer kalt smertefibrer. Disse har nerveender med spesielle reseptorer som kalles nociseptorer (Sand et al., 2014, s. 180 og 189). Når nociseptorene aktiveres av stimuli, dannes et aksjonspotensiale som går fra det perifere nervesystemet til sentralnervesystemet via aksoner (figur 2). Flere områder i hjernen, blant annet hjernebarken (cortex cerebri), er med på å tolke smertesignalene (Steeds, 2016, s. 55). Nociseptorene finnes i alle typer vev med unntak av hjernen (Nordeng & Spigset, 2013, s. 342).

I følge Nordeng og Spigset kan smerte klassifiseres i fire kategorier; nociseptive smerter, nevropatiske smerter, psykogene smerter og idiopatiske smerter. Nociseptive smerter omtales som vanlige smerter, altså smerter som oppstår ved eksempelvis kutt, brannskader eller slag. Det er de mekaniske eller kjemiske stimuliene som aktiverer nociseptorene og videre gir smerter (Nordeng & Spigset, 2013, s. 342). De tre andre smertetyper vil ikke omtales videre med tanke på oppgavens avgrensning.



Figur 2: Smertebaner og hvordan analgetika påvirker nervesystemet. Figuren er tilpasset fra figur 27.1 i "Legemidler og bruken av dem" (Nordeng & Spigset, 2013, s. 343). Gjengitt med tillatelse.

### 3.1.1 Akutte smerter

Smerte kan deles inn i akutt eller kronisk smerte. Akutt smerte er assosiert med plutselig vevsskade som ved for eksempel slag, kutt eller brudd, og kan dermed sies å være nociseptiv smerte (Sand, Sjaastad, Haug & Bjålie, 2017, s. 152). I prehospitalt sammenheng må akutte smerter forårsaket av små til moderate traumer ofte håndteres. I følge Albrecht et al. (2013) viser det seg at omkring 35-70 % av traumepasienter opplever akutte smerter (Albrecht et al., 2013, s. 96).

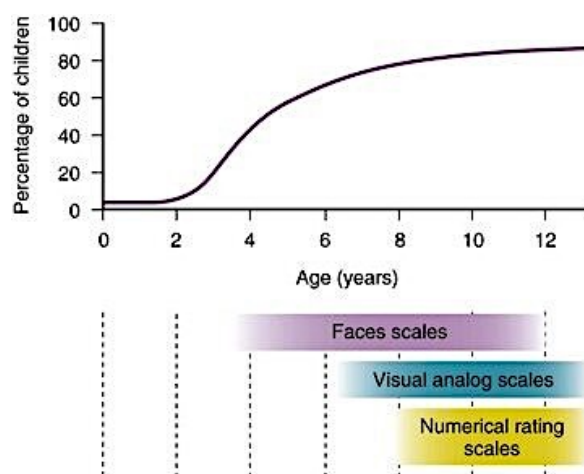
Selv om smertesansen er en viktig mekanisme som gjør oss i stand til å oppfatte farlige stimuli, kan den også være uhensiktsmessig. Smerter som ikke behandles kan ha flere uheldige konsekvenser, blant annet kan sterk akutt smerte øke risikoen for kroniske smerter dersom den forblir ubehandlet (Sinatra, 2010). I tillegg kan en rekke uønskede fysiologiske og psykologiske effekter oppstå som vist i vedlegg 2 (Macintyre & Schug, 2015; Norsk legemiddelhandbok, 2016d). Ved å gi effektiv smertelindring kan både kortsiktige og langsiktige konsekvenser reduseres. Det er blant annet vist at pasienter mobiliseres tidligere og har raskere rehabilitering (Pierik et al., 2015, s. 971).



### 3.1.2 Smerteskårning

Smertesansen er kompleks. Det er mange ulike faktorer som påvirker smerteopplevelsen, deriblant sosiale, kulturelle og personlige forhold. I tillegg er smerte subjektivt, og det kan derfor oppleves forskjellig fra person til person (Norsk legemiddelhåndbok, 2016e; Parker & Rodgers, 2015; Sand et al., 2014). Det er nettopp dette som vanskeliggjør måling av smerte. Côté, Lerman og Anderson (2018) beskriver at manglende kognitive ferdigheter hos barn, gjør det spesielt utfordrende å vurdere smerte hos denne aldersgruppen. Det er dermed utarbeidet en rekke smerteskåringsmetoder for å kunne vurdere nivå av smerte hos barn i ulike aldre (figur 3). Flere av metodene er mye brukt, og de er enkle og raske å anvende ved akutte smerter (Cote, Lerman & Anderson, 2018, s. 1024-1025). Flesteparten baserer seg på en skala med tall hvor økende skår korrelerer med sterkere smerter. Nedenfor er det listet opp hvilke skåringsmetoder som er gjennomgående i de inkluderte forskningsartiklene. Nærmere forklaring finnes i vedlegg 3.

- Wong- Baker FACES pain rating scale (WBS): 6 ulike ansiktsuttrykk.
  - Faces Pain Scale - Revised (FPS-R): revidert utgave av WBS med tall.
  - Face, leg, activity, crying, consolability (FLACC): atferdsskala med poeng fra 0-10.
  - Visual analog scale (VAS): skala fra 0-100 mm (millimeter).
  - Numerical rating scale (NRS) / Verbal numerical rating scale (VNRS): skala fra 0-10.
- (Cote et al., 2018, s. 1024-1025)



Figur 3: Type smerteskår som egner seg best for de ulike aldersgruppene. Figur er hentet og tilpasset fra Cote et al. (2018, s. 1026). Diagrammet viser prosentandelen av barn som kan vurdere sin egen smerte. Under presenteres hvilke smerteskår som egner seg best i de ulike aldre.

### *3.1.3 Oligoanalgesi*

Begrepet oligoanalgesi defineres som utilstrekkelig smertelindring ved kroniske eller akutte smerter (Parker & Rodgers, 2015, s. 19). En studie fra 1989 viste at oligoanalgesi var et hyppig fenomen (Wilson & Pendleton, 1989, s. 622). Flere studier fra nyere tid støtter denne konklusjonen og peker på utilstrekkelig analgesi både i prehospital og inhospital setting (Albrecht et al., 2013; Dale & Bjørnsen, 2015; Parker & Rodgers, 2015). Historisk sett er det bevist at manglende smertelindring spesielt berører barn og det eksisterer flere årsaker til nettopp det (Caroline, 2014; A. Murphy et al., 2016). Murphy et al. (2014) beskriver blant annet at det er vanskelig å vurdere smerte hos barn, at etablering av vaskulær tilgang er en utfordring og at helsepersonell opplever frykt i forbindelse med å gi opioider. Samtidig er det økende sjans for at de ikke får smertelindring dersom det er kort avstand til sykehus (A. Murphy, Barrett, et al., 2014, s. 439).

I en relativt ny studie fra Polen ble det funnet ytterligere bevis på oligoanalgesi. Dette var en studie som undersøkte prehospital smertelindring av barn med traumatiske skader. Av 638 barn som ble behandlet av prehospitalt personell, hadde 207 barn behov for smertelindring, men kun 104 av dem mottok smertestillende medikamenter. Med andre ord - godt over 40 % av pasientene med traumatiske smerter fikk ikke smertelindring, noe som understreker at prehospital analgesi av barn ikke er tilfredsstillende (Rutkowska & Skotnicka-Klonowicz, 2015, s. 318).

## **3.2 Barn**

I følge FNs barnekonvensjon beskrives barn som “ethvert menneske under 18 år”, og derfor benyttes denne definisjonen i oppgaven (Barne- og familiedepartementet, 1989).

### *3.2.1 Barn og smerter*

Tidligere har det eksistert hypoteser om at barn har svakere smerteopplevelse enn voksne. Nyere kunnskap tilsier at barn opplever smerte på lik linje med voksne, og at smerteopplevelsen er uavhengig av alder. Likevel kan andre faktorer som blant annet kjønn, alder, kognitiv nivå, tidligere smerteopplevelse, foreldrenes oppførsel, omstendigheter og årsak ha innvirkning på smerteintensiteten. Smertelindring hos barn kan i første omgang bestå av flere former for ikke-medikamentelle behandlingsmetoder, men dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring skal medikamentell behandling tas i bruk (Rutkowska &

Skotnicka-Klonowicz, 2015, s. 317). Høyere rangering enn 4 i VAS hos barn anses å være en indikator for medikamentell behandling (Markestad, 2016, s. 102).

Advanced Life Support Group (2016) oppgir at utilstrekkelig smertebehandling i verste fall kan være skadelig for et sykt barn og at bevisstgjøring og kunnskaper om smerter hos barn kan bidra til bedre omsorg. Det er flere måter å gjenkjenne smerte hos barn på. Det første innebærer å lytte til om barnet uttaler seg om smerte. Videre kan en observere barnets oppførsel og fysiologi. Dette innebærer om barnet lager grimaser, gråter eller skjerner skadet område. Det bør også legges merke til blekhet, takypne eller takykardi, som er andre indikatorer for sterke smerter. Ved tydelige tegn på bruddskade, brannskade eller annen type traume er det forventet at barnet opplever smerte (Advanced Life Support Group, 2016, s. 16-17).

Barn en spesiell og sårbar pasientgruppe ettersom de er i stor utvikling og har varierende evne til å uttrykke seg. Dette kan vanskeliggjøre helsepersonellens oppgave i å kartlegge barnets smerteopplevelse. Monsen, Grønlie, Skadberg og Kaspersen (2014) angir at foreldrene har best forutsetning for å gjenkjenne når barnet har det vondt. Hos barn med liten evne til å kommunisere verbalt kan kortvarige smerter oppdages gjennom gråt og bekymret ansiktsuttrykk. Konsekvensene av sterke, langvarige smerter kan føre til at barnet blir inaktivt, distrauert, mister interesse for omgivelsene og får søvnvansker (Monsen, Skadberg, Grønlie & Kaspersen, 2014).

### *3.2.2 Barn og legemidler*

Nordeng og Spigset (2013) skriver at barn er under kontinuerlig fysiologiske endringer, noe helsepersonell bør ta i betraktning ved administrering av legemidler. Hos barn baserer doseringen seg oftest på alder eller kroppsvekt på grunn av forskjeller i farmakokinetikken og farmakodynamikken (Nordeng & Spigset, 2013, s. 319). Den største forskjellen i farmakokinetikken sammenlignet med voksne er hos barn under seks måneder, spesielt nyfødte og premature. Forskjeller i farmakodynamikken er ikke fullstendig kartlagt, men det viser seg at enkelte legemidler kan gi selvmotsigende reaksjoner eller uønskede effekter ved standardiserte doser. Administrasjon av sedative legemidler kan for eksempel gi rastløshet (Brunvand, 2016).

### 3.3 Prehospital behandlingspraksis av traumatiske smerter

I den prehospitaltjenesten i Norge er det variasjoner i prosedyrer og behandlingspraksis avhengig av hvilket helseforetak og avdeling det gjelder. På grunn av oppgavens begrensning i størrelse, vil vi kun ta for oss ambulansetjenestene i Oslo, Akershus, Hedmark, Oppland og Vestfold. Bakgrunnen for dette er at vi har gjennomført praksis ved ulike ambulansestasjoner i disse områdene, noe som gjør oss kjent med prosedyrer og behandlingspraksis.

Som nevnt tidligere kan traumatiske smerter kobles til akutte smerter, og det er i stor grad slike smerter som må håndteres av prehospitalt personell. De akutte smertene kan være alt fra milde til svært sterke. I utgangspunktet skal det være ulik medikamentell behandling avhengig av smertenivå. Dette gjenspeiles i den såkalte smertetrappen som gir en trinnvis inndeling basert på grad av smerter. Trinn 1 innebærer bruk av ikke-opioide analgetika, det vil si paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Trinn 2 er opioider for svake til moderate smerter, og trinn 3 er opioider til sterke smerter (Nordeng & Spigset, 2013; Norsk legemiddelhåndbok, 2016f). I prehospital sammenheng vil ikke denne smertetrappen nødvendigvis kunne følges helt nøyaktig, da det er ulike oppsett av medikamenter og prosedyrer for ambulansetjenestene. Vedlegg 4 viser prosedyrer for behandling av traumatiske smerter hos barn i Innlandet, Oslo universitetssykehus (OUS) og Vestfold, samt Innlandets pågående forskningsprosjekt om INK og INF. Det viser seg at vanlig behandlingspraksis oftest er administrasjon av morfin eller paracetamol IV.

### 3.4 Intranasal administrasjon

Sand et al. (2014) beskriver at innsiden av nesen er dekket av enlaget sylinderepitel med flimmerhår, slimproduserende celler og at den er godt forsynt med blodårer. Til sammen utgjør det den delen av ansiktet som filtrerer, fukter og varmer opp innåndingsluften (Sand et al., 2014, s. 357).

Når legemidler administreres gjennom nesegangene kalles det IN administreringsmetode. Det er en non-invasiv metode som innebærer at en ikke trenger å penetrere hud eller annet vev for å gi medisiner. Denne formen for administrering blir brukt i ulike helsetjenester i varierende grad, men den viser seg å være mer populær i akuttmottak og prehospitalt sammenheng. Metoden er enkel å anvende, gir rask og trygg effekt og reduserer behovet for IV tilgang (Rech et al., 2017, s. 203 og 208).

Nemeth (2017) beskriver at det i enkelte tilfeller er utfordrende å opprette IV tilgang og flere barn opplever det som den mest smertefulle prosedyren gjennom sykehusoppholdet. Den intranasale administrasjonsmåten er derimot lite smertefull, og kan være et godt alternativ. God blodgjennomstrømning i neseslimhinnen fører til hurtig opptak av legemidlet og rask økning av konsentrasjonen i blodbanen. Virkestoffet transporteres utenom førstepassasjemetabolismen og går direkte inn i sentralnervesystemet og cerebrospinalvæsken. Det gir dermed en pålitelig absorpsjon (Nemeth et al., 2017; Rech et al., 2017).

#### 3.4.1 MAD Nasal<sup>TM</sup>

Innretningen for IN administrering finnes i forskjellige utgaver. Mucosal Atomization Device (MAD) er en hyppig anvendt versjon (figur 4). MAD Nasal festes til en sprøyte som administrerer innholdet inn i nesehulen. Den myke pluggen danner et segl med neseboret, hindrer utstøting av medikamentet og tillater administrering i ulike vinkler. Pluggen fungerer som en forstøver og fordeler medikamentet i en dusj med partikler (Teleflex, 2018). Det skal administreres  $\leq 1$  ml per nesebor for å unngå at medikamentet svelges eller renner ut (Rech et al., 2017, s. 203 og 208).

En annen IN enhet finnes som ferdig opptrekt neseppray, også kalt instanyl. Det fungerer tilnærmet likt som MAD, men har ulikt endestykke og består kun av fentanyl. På grunn av oppgavens begrensninger vil ikke instanyl forklares ytterligere.



Figur 4: MAD Nasal<sup>TM</sup> (Teleflex, 2018). Hentet fra [www.teleflex.com](http://www.teleflex.com). Gjengitt med tillatelse.

### *3.4.2 Kontraindikasjoner og feilkilder*

I enkelte tilfeller kan IN administrering være en utfordrende prosedyre. Dersom pasienten nyser, hoster, har hoven nes slimhinne eller mye sekret kan det påvirke opptaket av legemidlet (Johansson et al., 2013, s. 2-3). Blir det gitt mer enn den anbefalte mengden på 0,5-1 ml, er det usikkert hvor mye som absorberes og gir effekt. For å unngå at medikamentet renner ned i farynx og svelges er den ideelle doseringen 0,2-0,5 ml (Rech et al., 2017, s. 203), men det understrekes at doseringsvolumet er avhengig av pasientstørrelsen (Johansson et al., 2013, s. 3). Kontraindikasjon ved IN administrering innebærer blant annet ødelagte slimhinner forårsaket av operasjon eller bruk av kokain, samt nesetraume eller andre anatomiske defekter. Det beskrives at forstøverens oppbygging gir mulighet for dødrom, og at det kan medvirke til feilkilder. I tillegg bør medikamentet administreres raskt, helst i løpet av noen få sekunder for å oppnå optimal biotilgjengelighet (Rech et al., 2017, s. 203-204).

## **3.5 Ketamin**

Ketamin (ketalar) ble tatt i bruk på 1960-tallet og har eksistert i klinikken siden (Li & Vlisides, 2016, s. 1). Legemidlet er egnet for blant annet kirurgiske inngrep, generell anestesi, kortvarige prosedyrer, sedasjon og analgesi (Felleskatalogen, 2018a; Hovind, 2011). Det er et ikke-opioid anestetikum som ved store doser innleder til dyp anestesi, mens lave doser (subdissosiativ) gir sterk analgesi uten søvn (Hovind, 2011; Norsk legemiddelhandbok, 2016h). Flere kilder oppgir at populariteten for ketamin har økt de siste årene, og at det er hyppig brukt ved analgesi i inhospitale og prehospitalt sammenhenger (Cote et al., 2018; Kirkebøen, Lindholm & Ræder, 2000; Øye, 2000). Ketamin kan administreres IV, intramuskulært (IM), subkutan, oralt, nasalt, epiduralt og rektalt (Cote et al., 2018; Li & Vlisides, 2016).

### *3.5.1 Egenskaper og virkningsmekanisme*

Ketamin er en N-metyl-D-aspartat-reseptorantagonist (NMDA-reseptorantagonist) som påvirker en rekke målorganer og gir analgesi ved akutte og kroniske smerter (Cote et al., 2018; Reynolds et al., 2017). Ketamin består av S (+)- og R (-)-isomerer som vanligvis gis sammen i en mikstur. De har samme molekylformel, men har ulike kjemiske egenskaper. Legemidlet distribueres raskt på grunn av høy fettløselighet og lite av virkestoffet er proteinbundet (Cote et al., 2018; Li & Vlisides, 2016). Virkningsmekanismen for ketamin er ikke fullstendig kartlagt, men den har en analgetisk, hypnotisk, sympatisk og hallusinerende

effekt. Virkestoffet anses å stimulere noe av det limbiske systemet i hjernen, hemme nociseptiv stimulering og blokkere deler av sensoriske nervebaner i thalamus og cortex cerebri (Kirkebøen et al., 2000; Li & Vlisides, 2016; Norsk legemiddelhåndbok, 2016c).

Ketamin blir omtalt som “dissosiativ anestesi” og gir ikke en generell depresjon av sentralnervesystemet. Pasienter kan gi uttrykk for å være våken, men er “fjern” fra omgivelsene (Hovind, 2011; Norsk legemiddelhåndbok, 2016h). Flere kilder oppgir at anestesimidlet kan administreres uten at det påvirker egenrespirasjonen (Hovind, 2011; Nordeng & Spigset, 2013; Rech et al., 2017). I enkelte tilfeller kan ketamin virke bronkodilaterende (Hovind, 2011, s. 167) og reflekser i farynks og larynks bevares. Sirkulasjonssystemet blir stimulert slik at muskeltonus i blodkarene opprettholdes og blodtrykket stiger eller forblir upåvirket (Felleskatalogen, 2018a; Norsk legemiddelhåndbok, 2016c). Det er en av årsakene til at legemidlet ofte brukes i akutte situasjoner hos hypovolemiske pasienter med blødninger eller dehydrering.

### *3.5.2 Bivirkninger*

Bivirkningene for ketamin er i de fleste tilfeller doseavhengige (Felleskatalogen, 2018a; Li & Vlisides, 2016). Felleskatalogen skriver at stor dosering og rask administrasjon kan gi respirasjonsdepresjon. Vanligvis er respirasjonen upåvirket eller lett forhøyet, og respirasjonsdepresjon er oftest forbigående og oppstår i sjeldne tilfeller (Felleskatalogen, 2018a). Ketamin har en stimulerende effekt på det sympatiske nervesystemet som medfører økt hjerterefrekvens, blodtrykk og slimproduksjon (Norsk legemiddelhåndbok, 2016c). De mest utbredte bivirkningene på sentralnervesystemet er blant annet hypertoni, muskelspasmer og nystagmus (Felleskatalogen, 2018a). Vanlige psykiske reaksjoner er agitasjon, eufori, forvirring, mareritt og hallusinasjoner (Felleskatalogen, 2018a; Parvizrad, Pakniyat, Malekianzadeh & Almasi-Hashiani, 2017; Øye, 2000). Kvalme og oppkast er de hyppigste gastrointestinale bivirkningene (Felleskatalogen, 2018a; Poonai et al., 2017).

## **3.6 Fentanyl**

Fentanyl er klassifisert som syntetisk opioidagonist og har eksistert i anestesi siden 1960-tallet (Norsk legemiddelhåndbok, 2016a). Det anses å være det mest brukte opioidet i generell anestesi (Hovind, 2011, s. 169) og på grunn av sin sterke analgetiske effekt har det vært en betydelig økning av fentanyl både i inhospitale og prehospitalt sammenhenger (A. Murphy,

O'Sullivan, et al., 2014; Rech et al., 2017). Fentanyl er et velegnet medikament for barn både ved generell anestesi og analgesi. De ulike administrasjonsformene kan være depotplaster på huden eller en buccal film på slimhinnen, sugetabletter, sublingualt, nasalt, subkutant, IM og IV (Norsk legemiddelhåndbok, 2016b, 2016g).

### *3.6.1 Egenskaper og virkningsmekanisme*

Fentanyl har omtrent lik farmakodynamisk virkning som morfin, men er et sterkere analgetikum og har i større grad hemmende effekt på respirasjonen (Felleskatalogen, 2018b). Det anses å gi mer hemodynamisk stabilitet og er 70-125 ganger mer potent enn morfin (Cote et al., 2018, s. 157-158). Fentanyl er en lavmolekylær og høyt fettløselig  $\mu$ -reseptoragonist som gir en rask og kortvarig analgetisk effekt (Cote et al., 2018; Rech et al., 2017). Ved høye doser har fentanyl lang virkningstid (Norsk legemiddelhåndbok, 2016b). Fentanyl virker ved å feste seg til ulike opioidreseptorer lokalisert i det sentrale og perifere nervesystemet (Felleskatalogen, 2018b; Nordeng & Spigset, 2013). I ryggmargen blir smertesignaler fra nociseptive reseptorer til hjernen blokkert og samtidig blir smerteopplevelsen i cortex dempet. Opiatet har også en stimulerende effekt på den hemmende virkningen på de nedadgående smertebanene i thalamus (Nordeng & Spigset, 2013, s. 347). Se figur 2 for en illustrativ forklaring. Fentanyl har forholdsvis liten kardiovaskulær påvirkning (Norsk legemiddelhåndbok, 2016g).

### *3.6.2 Bivirkninger*

Bivirkninger som opptrer hyppigst, og som er felles for opioider, er obstipasjon, kvalme, kløe, muskelstivhet, bradykardi, hypertensjon, hypotensjon og kognitiv påvirkning (Felleskatalogen, 2018b; Norsk legemiddelhåndbok, 2016a). Andre kilder skriver at de mest kjente bivirkningene for fentanyl blant annet er respirasjonsdepresjon, trøtthet og svimmelhet (Felleskatalogen, 2018b; Karlsen, Pedersen, Trautner, Dahl & Hansen, 2014). Som tidligere nevnt har opiatet både en stimulerende og hemmende effekt på sentralnervesystemet. På grunn av de stimulerende effektene kan pasienten ha miose og oppleve sterk kvalme og oppkast. De hemmende effektene innebærer respirasjonsdepresjon som kan medføre pustestans, dempet hosterefleks, obstipasjon og søvn (Nordeng & Spigset, 2013, s. 347).



## 4.0 RESULTAT

### 4.1 Reduksjon i smerteskår og subjektiv opplevelse av smerte

I studien til Bendall, Simpson og Middleton (2011) ble effekten av INF sammenlignet med IV morfin og inhalasjon av methoxyflurane (MTX) for barn med moderate til sterke smerter (VNRS  $\geq 5$ ) (Bendall, Simpson & Middleton, 2011). Studien ble gjennomført prehospitalt i Australia, hvor det ble inkludert 3312 barn i alderen 5-15 år med smerter grunnet mindre traumer, mage- og ryggproblemer. Hovedmålet var å vurdere effektiv smertereduksjon, altså VNRS-reduksjon  $\geq 30$  %. Deltakerne fikk enten IV morfin, INF, MTX, eller en kombinasjon av disse. INF-gruppen bestod av 306 pasienter, hvorav 231 opplevde smerter grunnet traume. Initial VNRS var i gjennomsnitt 8 og ble redusert med 5 etter administrering av INF. Av disse opplevde 89,5 % av deltakerne at den ga effektiv analgesi. Tiden som ble brukt prehospitalt var signifikant lavere ved INF enn IV morfin. INF og IV morfin viste seg å være tilnærmet like effektive, men med bakgrunn i den noninvasive administreringen konkluderte studien at INF var best egnet for barn med moderate til kraftige smerter i prehospital sammenheng.

Intervensjonsstudien av Cole, Shepherd og Young (2009) ble utført på et akuttmottak i Australia (Cole, Shepherd & Young, 2009). Hovedmålet var å undersøke den smertelindrende effekten av INF hos barn med moderate til sterke smerter grunnet skader. Det ble inkludert 46 barn i alderen 1-3 år med en initial gjennomsnittsskår på 8 i FLACC. En stor andel av pasientene hadde enten brudd- eller brannskader. Det ble administrert én dose 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  INF og dersom barnet fortsatt hadde signifikant smerte etter 10 minutter ble det gitt en sekundærdose. Etter 10 og 30 minutter var gjennomsnittlig FLACC-skår redusert til henholdsvis 2 og 0. Kun to barn hadde behov for en sekundærdose. Målet for klinisk signifikant smertereduksjon i denne studien ble satt til  $\geq 2$  poeng på FLACC-skåren, noe som ble oppnådd hos 93 % av deltakerne ved 10 minutter og 98 % ved 30 minutter. Studien konkluderer med at INF er en effektiv smertelindringsmetode for barn og at det kan være et godt alternativ for IV eller IM opiater prehospitalt.

Graudins, Meek, Egerton-Warburton, Oakley og Seith (2015) utførte en RCT for å sammenligne den analgetiske effekten av INK og INF på barn med ekstremitetsskader (Graudins, Meek, Egerton-Warburton, Oakley & Seith, 2015). Barn i alderen 3-13 år med smerteskår (VAS/FPS-R) over 6, ble inkludert i prosjektet som ble utført på to akuttmottak i

Australia. De 73 deltakerne ble delt inn i to grupper, hvor den ene gruppen mottok 1 mg/kg INK og den andre 1,5 µg/kg INF. Utfallet innebar gjennomsnittlig reduksjon i smerteskår ved 15, 30 og 60 minutter, i tillegg til bedring av subjektiv opplevelse og økende grad av tilfredsstillelse hos deltakerne. Gjennomsnittlig initial smerteskår for begge gruppene var 80 mm, som ble redusert med 30 mm ved 15 minutter og 50 mm ved 60 minutter (figur 5). Over 70 % av disse oppnådde klinisk signifikant smertereduksjon ved måletidspunktene ( $\geq 20$  mm), og 83 % av INK-gruppen og 75 % av INF-gruppen oppga at de var tilfredsstilt med smertelindringen. Studien konkluderer med at begge legemidlene gir tilnærmet lik reduksjon over tid. Videre skriver de at INK er effektiv analgesi for barn med moderate til sterke smerter og kan vurderes når opiat er kontraindisert. Avslutningsvis fremheves behovet for ytterligere forskning.

En dansk observasjonsstudie av Karlsen et al. (2014) hadde som hensikt å undersøke analgetisk effekt av INF administrert prehospitalt. Prosjektet omfattet barn og voksne med sterke smerter på grunn av ortopediske eller abdominale problemer, og akutt koronarsyndrom som ikke responderte på nitroglycerin. Totalt 903 pasienter fullførte studien, hvorav 63 deltakere var under 18 år. Deltakere fikk 1 til 3 doser av 50 µg instanyl. Gjennomsnittlig initial smerteskår var 8 (NRS) for alle aldersgruppene, som ble redusert med 3 etter administrering. Hos 79 % av deltakerne ble det registrert en klinisk signifikant reduksjon i smerteskår ( $\text{NRS} \geq 2$ ). Den største reduksjonen i smerteskår ble observert hos pasienter under 18 år og studien konkluderer med at INF viser seg å være effektiv smertelindring i ulike aldre.

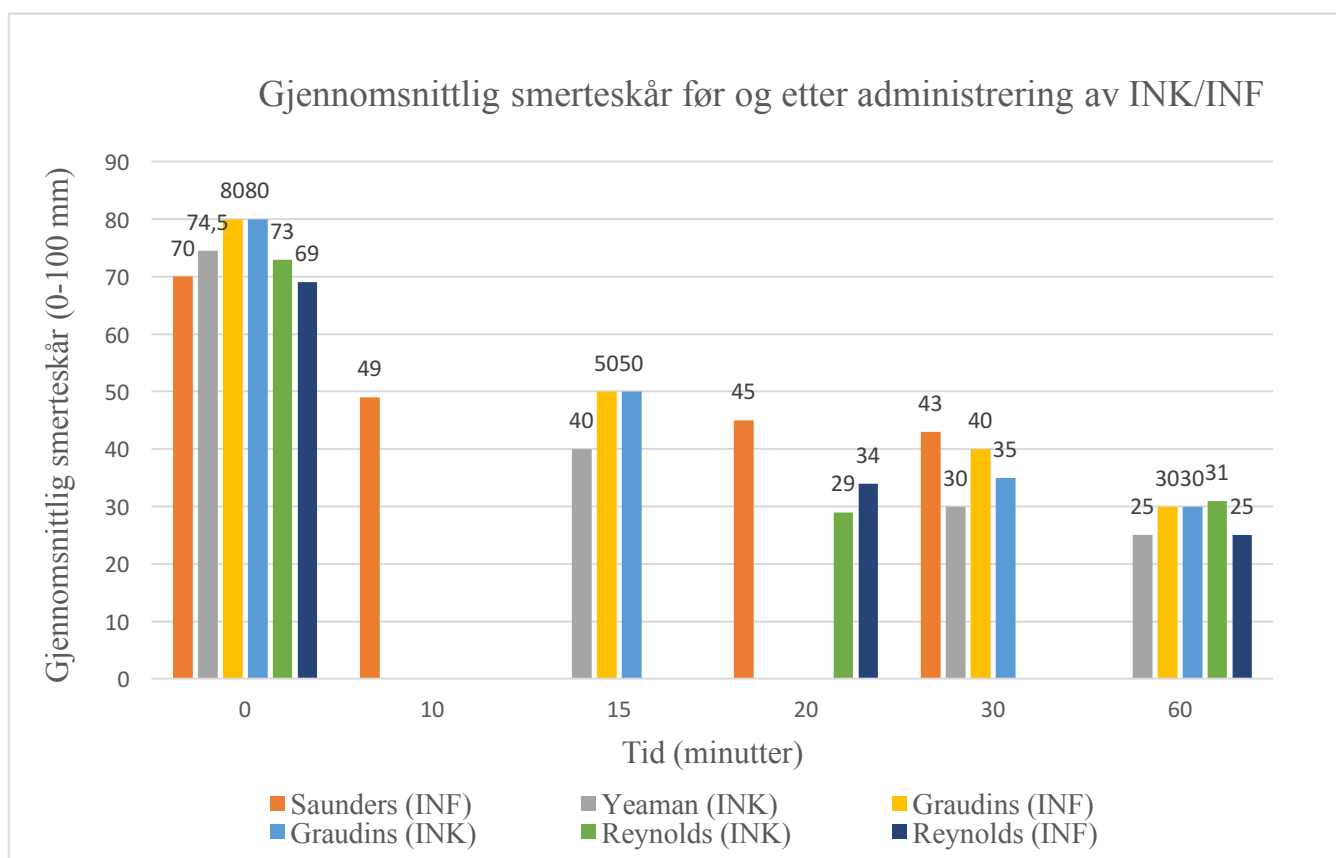
Murphy et al. (2017) utførte en tverrsnittstudie i Irland med hensikt å undersøke effekten av 1,5 µg/kg INF hos barn med akutte smerter i prehospitalt settinger. Det ble inkludert 94 pasienter i alderen 1 til 16 år med sterke smerter ( $>7$  i VNRS og FLACC), hovedsakelig grunnet traume (86 %). Fraktur og luksasjon av ledd var de hyppigste årsakene til traume. Hovedmålet var å undersøke om metoden ga effektiv smertelindring, definert som reduksjon i smerteskår  $\geq 2$  poeng etter 10 minutter. Median initial smerteskår var 10 som ble redusert til 5 etter 10 minutter, hvilket tilsvarte en statistisk signifikant reduksjon ( $p < 0.001$ ) og effektiv smertelindring hos 83 % av pasientene. Tolv barn mottok en tilleggsdose med INF som ga en lavere smerteskår (3,5) enn de som kun mottok én dose. Studien konkluderer med at INF i en dose på 1,5 µg/kg fremstår som effektiv smertelindring for pasientgruppen, og kan være et godt alternativ til opiat gitt IV eller peroralt.

En amerikansk RCT (Reynolds et al., 2017) utført på et akuttmottak hadde som hensikt å undersøke effekten av INK og INF i forbindelse med smertelindring av barn med akutte smerter. Totalt 82 pasienter i alderen 4 til 17 år med mistenkt isolert ekstremitetsskade ble inkludert og randomisert slik at de enten fikk 1,5 µg/kg INF eller 1 mg/kg INK. FPS-R  $\geq$  4 eller VAS  $\geq$  3 mm var et krav for deltakelse. Initial smerteskår var  $73 \pm 26$  mm for INK-gruppen og  $69 \pm 26$  mm for INF-gruppen (FPS-R og VAS ble kombinert for dataanalyse). Klinisk signifikant smertereduksjon ( $\geq 20$  mm) og gjennomsnittlig smertereduksjon ved 20 minutter var deler av hovedmålet. Ved 20 minutter etter administrering hadde INK-gruppen og INF-gruppen en gjennomsnittlig smertereduksjon på henholdsvis 44 og 35 mm (figur 5). Dette tilsvarte en klinisk signifikant reduksjon i smerteskår hos 77 % av pasientene som fikk INK og 80 % av pasientene som fikk INF. Studien konkluderer med at det ikke er forskjell i effekt mellom de to legemidlene og anbefaler en større studie på feltet for å blant annet se på opioidsparende effekter ved INK.

Den canadiske intervensjonsstudien av Saunders et al. (2010) undersøkte den smertelindrende effekten av INF ved ortopediske skader hos barn. Totalt 81 deltakere i alderen 3 til 18 år med moderate til sterke smerter ( $\geq 3$  ansikt i WBS eller  $\geq 40$  mm i VAS) og mistenkte bruddskader ble inkludert. Deltakerne fikk én dose 2 µg/kg INF og smerteintensiteten ble målt 10, 20 og 30 minutter etter administrering. Samtidig ble det gjort en vurdering av tilfredsstillelse av behandlingen ved bruk av en 100 mm-skala, der 0 tilsvarte “hjalp ikke i det hele tatt” og 100 “hjalp mye”. I WBS-gruppen var det en gjennomsnittlig reduksjon i smerte fra 5 ansikt til 3 ansikt ved 10 minutter, og 2 ansikt ved 30 minutter. Reduksjonen var statistisk signifikant ( $p < 0,05$ ) ved hvert tidspunkt. Hos pasientene som ble vurdert med VAS var den gjennomsnittlige smerteskåren på 70 mm initialt, som ble redusert med over 20 mm ved alle måletidspunktene (figur 5). Tilfredsstillelseskåren var på gjennomsnittlig 79 mm for behandlere, 72 mm for foreldre og 62 mm for pasienter. Studien konkluderte med at effektiv smertelindring kan oppnås med 2 µg/kg INF hos barn med ortopediske smerter.

Observasjonsstudien av Yeaman et al. (2013) hadde som hensikt å vurdere effekten av INK ved isolerte ekstremitetsskader hos barn med moderate til sterke smerter. Forskningsprosjektet ble gjennomført på et australsk akuttmottak der 28 pasienter i alderen 3-13 år med smerteskår  $\geq 6$  ble inkludert (VAS og FPS-R kombinert for analyse). Initial gjennomsnittlig smerteskår var 74,5 mm og utfall var blant annet endring i smerteskår etter 30

og 60 minutter, samt klinisk signifikant smertereduksjon ( $\geq 20$  mm). Det ble også vurdert prosentvis subjektiv opplevelse av smerte som “litt mindre” eller “mye mindre”, i tillegg til pasientens eller foreldres tilfredsstillelse med smertelindringen. Deltakerne fikk en gjennomsnittsdose på 0,84 mg/kg INK, og smerteintensiteten ble målt 15, 30 og 60 minutter etter administrasjon. Etter 15 minutter fikk ti av deltakerne en tilleggsdose på 0,57 mg/kg på grunn av smerteskår på 60 mm. Etter 30 og 60 minutter var gjennomsnittlig VAS/FPS-R på 30 og 25 mm, respektivt (figur 5). Det ble oppnådd klinisk signifikant smertereduksjon hos over 80 % av deltakerne ved måletidspunktene. Ved 30 og 60 minutter oppga henholdsvis 89,3 % og 83,3 % å ha “litt” eller “mye” smertereduksjon. Mer enn 70 % av foreldrene eller deltakerne var tilfredsstillt med smertelindringen. Studien konkluderer med at den gjennomsnittlige doseringen på 1,0 mg/kg INK sørget for effektiv smertelindring hos de fleste pasientene.



Figur 5: Diagrammet viser gjennomsnittlig smerteskår ved ulike tidspunkt før og etter behandling med INK/INF. "0" minutter representerer smerteskår før administrering.

#### 4.2 Forekomst av bivirkninger ved administrering av intranasal ketamin og fentanyl

Seks av de åtte inkluderte studiene hadde som delmål å vurdere trygghet av INK og/eller INF i form av antall observerte bivirkninger og uheldige effekter (Cole et al., 2009; Graudins et al., 2015; Karlsen et al., 2014; A. P. Murphy et al., 2017; Reynolds et al., 2017; Yeaman et al., 2013). I to av studiene ble bivirkninger definert noe annerledes enn de resterende studiene. Cole et al. (2009) beskriver bivirkninger som behov for supplerende tiltak (maske-bag-ventilering, bruk av nalokson, intubasjon, ventilering med positivt trykk). Murphy et al. (2017) anså derimot respirasjonsdepresjon (oksygensaturasjon < 92 %), kardiovaskulær depresjon (MAP (middelarteriestrykk) reduksjon  $\geq 10$  %) og reduksjon i GCS (glasgow coma scale) som bivirkninger. Begge registrerte vitale parametere både før og etter administrasjon av INF. En studie beskriver at bivirkninger og uheldige effekter ble målt i løpet av de første 60 minuttene etter administrering av INK og INF (Reynolds et al., 2017), mens resterende studier ikke oppgir noe informasjon om måletidspunkt.

Tre av åtte studier undersøkte tryggheten av INK. I studien til Reynolds et al. (2017) opplevde alle 41 deltakere som mottok INK en eller annen form for bivirkning, mens Graudins et al. (2015) fastslo 67 bivirkninger hos 26 av 36 pasienter. Begge beskriver at INK ga hyppigere bivirkninger enn INF. Yeaman et al. (2013) oppga at alle 28 deltakere opplevde bivirkninger. Det viste seg at vond smak i munnen, svimmelhet og trøtthet var utbredt ved INK (Graudins, 2015, Reynolds, 2017; Yeaman et al., 2013). Det ble opplyst om fire hendelser av hallusinasjoner for INK-gruppen og ingen for INF-gruppen (Graudins et al., 2015), men ingen andre studier rapporterte noen form for dissosiasjoner eller hallusinasjoner (Reynolds et al., 2017; Yeaman et al., 2013) (tabell 4). Bivirkningene av INK ble sett på som milde, forbigående og det var ikke behov for ytterligere behandling eller tiltak (Graudins et al., 2015, Reynolds et al., 2017; Yeaman et al., 2013).

Trygghet av INF ble vurdert i fem av de åtte utvalgte studiene. I studien til Graudins et al. (2015) ble det rapportert 24 bivirkninger hos 15 av 37 pasienter i INF-gruppen, mens Reynolds et al. (2017) registrerte bivirkninger hos 25 av 41 deltakere. En annen studie observerte 39 bivirkninger hos 36 pasienter som besto av kvalme, oppkast, mild hypotensjon, svimmelhet, magesmerter, utslett eller GCS 14 (Karlsen et al., 2014) (tabell 4). Ingen av bivirkningene nevnt ovenfor var av alvorlig karakter. I to studier ble det ikke registrert noen bivirkninger etter administrasjon av INF (Cole et al., 2009; Murphy et al., 2017). Cole et al.

(2009) beskriver at verdiene av de vitale parameterne var innenfor normalområdet, men det ble observert en liten reduksjon i hjerterefrekvens og respirasjonsfrekvens i løpet av 30 minutter. Studien angir at det trolig kom av reduksjon i smerteopplevelse, og ikke som en effekt av medikamentet.

Bivirkningene av INK og INF er milde og forbigående i samtlige studier. I tre av studiene anses INF å være en godt tolerert og trygg måte å smertelindre barn på (Cole et al., 2009; Karlsen et al., 2014; Murphy et al., 2017). Graudins et al. (2015) beskriver INK som et godt alternativ ved overfølsomhet for opiat, samt konkluderer Reynolds et al. (2017) at det bør utføres en studie som i større grad kan vurdere tryggheten av INK, til tross for at det ikke ble observert noen bivirkninger av alvorlig karakter.

Tabell 4: Bivirkninger observert. Presentert med førsteforfatter.

| Artikkel                                     | Graudins      |               | Karlsen       | Reynolds       |               | Yeaman         |
|--|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|  | INK           | INF           | INF           | INK            | INF           | INK            |
| <b>Antall deltakere med bivirkninger (%)</b> | 28 av 36 (78) | 15 av 37 (40) | 36 av 903 (4) | 41 av 41 (100) | 25 av 41 (60) | 28 av 28 (100) |
| Dårlig smak i munnen                         | 17            | 10            |               | 37             | 9             | 8              |
| Døsighet/trøtthet                            | 11/           | 5/            | /2            | 6/19           | 3/15          |                |
| Svimmelhet                                   | 20            | 4             | 3             | 30             | 6             | 10             |
| Synsforstyrrelser                            |               |               |               | 4              | 1             |                |
| Kløende nese                                 | 3             | 3             |               | 10             | 9             |                |
| Kvalme                                       | 4             | 1             | 6             | 3              | 3             | 3              |
| Kvalme og oppkast                            |               |               | 6             |                |               | 1              |
| Dysfori                                      | 3             | 1             |               | 1              | 2             | 4              |
| Hallusinasjoner                              | 4             |               |               |                |               |                |
| Forbigående hypotensjon                      |               |               | 14            |                | 1             |                |
| Andre  | 5             | 0             | 3             | 7              | 4             | 6              |

## 5.0 DISKUSJON

### 5.1 Er effekten av intranasal ketamin og fentanyl tilstrekkelig?

Innledningsvis i oppgaven definerte vi effektiv smertelindring som reduksjon i smerteskår og positive subjektive opplevelser. Ketamin og fentanyl er medikamenter som hyppig benyttes for smertelindring. De har vært tilgjengelig i mange år, og anvendes både inhospitalt og prehospitalt. Effekten av medikamentene er dermed godt etablert (Coté et al., 2018; Kirkebøen, 2000; Murphy et al., 2014; Rech et al., 2017; Øye, 2000).

Alle de utvalgte artiklene konkluderte med at INK og/eller INF gir effektiv smertelindring av barn. Det er registrert signifikant reduksjon i smerte i flere av studiene. Dette er definert som en gjennomsnittlig smerteskårreduksjon  $\geq 2$  poeng eller  $\geq 20$  mm (NRS, VAS, FLACC). Disse grenseverdiene er basert på tidligere standarder for signifikant smertereduksjon. En studie registrerte reduksjon i smerteskår ved hver måling, her var definisjonen  $\geq 13$  mm VAS eller  $\geq 1$  ansikt i WBS (Sauders et al., 2010). I tillegg oppgir Reynolds et al. (2017) at tidligere studier har vist at reduksjon med 10 mm har vist å være klinisk signifikant (Reynolds et al., 2017, s. 1438). Dette belyser at det er et stort spenn mellom hva som anses som signifikant reduksjon i smerte. Til tross for at slike grenseverdier er satt, betyr det nødvendigvis ikke at deltakerne er tilstrekkelig smertelindret. I en av studiene er det blant annet registrert en gjennomsnittlig smerteskår på 10 initialt, som så blir redusert til 5 på et tidspunkt (Murphy et al., 2017). Markestad (2016) fremhever at en smerteskår på  $\geq 4$  blir ansett som en indikator for medikamentell behandling (Markestad, 2016, s. 102). Det kan dermed se ut til enkelte deltakere ikke er tilstrekkelig smertelindret og har behov for ytterligere medisiner. På en annen side ble smerteskåren halvert, noe som kan tyde på at legemidlet har gitt effekt. Figur 5 viser også at flere studier registrerte en gjennomsnittlig smerteskår på under 40 mm ved 60 minutter etter administrering av INK/INF. Dette tyder på effektiv analgesi etter en gitt tid.

Smerte er subjektivt og dermed har flere studier valgt å inkludere tilfredsstillelse av smertelindringen som en del av mål på effekten. En studie påpekte at 89,3 % av deltakerne opplevde å ha "litt" eller "mye" smertereduksjon ved 30 minutter. Tilfredsstillelse hos pasient eller foreldre var i tillegg over 70 % (Yeaman et al., 2013, s. 165). Flesteparten av deltakerne oppga dermed å være tilfreds med behandlingen av INK. I følge Graudins et al. (2015) var det

lignende funn. Her var 83 % av ketamingruppen og 72 % av fentanylgruppen tilfredsstillt. Saunders et al. (2010) påpeker høy tilfredsstillelse av INF hos behandler, foreldre og pasienter. Derimot var tilfredsstillelseskåren noe lavere for pasientgruppen som kan tyde på at behandlernes og foreldrenes opplevelse av god smertelindring ikke stemmer overens med pasientens oppfattelse (Saunders et al., 2010, s. 1159). Resultatene viser imidlertid høy tilfredsstillelse og trolig opplevde flesteparten medikamentene som effektive.

Det er essensielt å ha kunnskaper om effekt, dosering og styrke av IN smertelindring i forkant av administrering for å oppnå optimal effekt. En gjennomsnittsdose på 1,0 mg/kg ketamin og 1,5 µg/kg fentanyl er benyttet i flere av studiene og for de fleste ga det tilstrekkelig smertelindring (Cole et al., 2009; Murphy et al., 2017; Reynolds et al., 2017; Yeaman et al., 2013). Dette kan tyde på at det er en riktig dosering for å oppnå analgetisk effekt. Likevel hadde enkelte deltakere behov for en tilleggsdose eller annen smertelindring (rescue medication) på grunn av utilstrekkelig effekt (Cole et al., 2009; Murphy et al., 2017; Reynolds et al., 2017; Saunders et al., 2010; Yeaman, 2013). Samtidig bør en ta i betraktning at IN administrering har enkelte feilkilder som kan påvirke opptak av legemidlet (Johansson et al., 2013; Rech et al., 2017). Dermed er det uvisst i hvor stor grad feilkilder kan ha påvirket effekten. Flere av studiene har brukt ett eller flere tilleggsmedikamenter, av den grunn er det usikkert om det er INK eller INF som gir smertelindring eller om det er en forsinket effekt av tilleggsmedikamentene (Murphy et al., 2017; Reynolds et al., 2017; Yeaman et al., 2013).

En interessant oppdagelse i studien til Karlsen et al. (2014) var at aldersgruppen under 18 år oppnådde høyest klinisk relevant analgesi (Karlsen et al., 2014, s. 161). Det understøttes av Saunders et al. (2010) som påpeker at INF viste seg å være mest effektivt på de yngste barna (Saunders et al., 2010, s. 1159). Årsakene til dette er ikke videre utredet i studiene, men antageligvis kan det ha en sammenheng med ulik farmakokinetikk og farmakodynamikk hos barn sammenlignet med voksne. Funnene kan peke i en positiv retning for bruken av INF.

Sist men ikke minst skulle det nevnes hvilket av legemidlene som ga best analgetisk effekt. Studiene til Reynolds et al. (2017) og Graudins et al. (2015) viser til at det ikke er store forskjeller i effekten mellom INK og INF. Sammenlignet med de resterende studiene understøttes denne konklusjonen, noe som kommer frem i figur 5.



## 5.2 Er det trygt å administrere intranasal ketamin og fentanyl?

I denne oppgaven var målet å finne ut om INK og INF er trygge smertelindringsmetoder av barn med ekstremitetsskader som opplever moderate til sterke smerter. Trygghet ble definert som få eller ingen bivirkninger, i tillegg til fravær av uheldige effekter. Til tross for langvarig bruk av ketamin og fentanyl som smertelindrende medikamenter, er den intranasale administrasjonsmåten lite utforsket, spesielt for barn. Med bakgrunn i utilstrekkelig smertelindring anbefales det å undersøke administrasjonsmåten for å avdekke om legemidlene er trygge (Murphy et al., 2014, s. 497).

I alle forskningsartiklene som undersøker trygghet av INK og INF, er bivirkninger en sentral faktor, men det er generelt sett oppgitt lite informasjon rundt utførelsen av målemetodene og tidspunkt. Dette kan ha innvirkning på hvilke bivirkninger som er fanget opp. I de fleste studiene som vurderer tryggheten av INF ble det observert bivirkninger. To studier beskriver derimot ingen observerte bivirkninger (Cole et al., 2009; Murphy et al., 2017). Disse har imidlertid en relativt snever definisjon på hva en bivirkning er, som er nevnt i punkt 4.2. Respirasjonsdepresjon og hypotensjon er likevel velkjente bivirkninger av fentanyl som kan kreve behandlingstiltak. Det er dermed viktige faktorer å ta hensyn til.

De hyppigste bivirkningene som oppleves etter administrering av INF er dårlig smak i munnen, døsighet/tretthet og kvalme (tabell 4). Prosentvis andel deltakere som opplever bivirkninger varierer fra 4-60 %. Flere spørsmål kan stilles til hvorfor det er et så stort spenn. Det kan tenkes at det har en sammenheng med en viss forskjell i dose, definisjon på bivirkninger og måletidspunkt. En annen mulig forklaring kan være et stort sprik i alderen av barna.

I studien til Karlsen et al. (2014) observeres flere tilfeller av forbigående hypotensjon, noe som skiller seg fra de andre studiene. Det bør imidlertid tas i betraktning at studien omfatter både barn og voksne, og det er et stort antall deltakere. Dessuten vil det naturlig nok være flere av de eldre personene med underliggende sykdommer som kan ha en innvirkning på effekten av medikamentet. Samtidig bør det nevnes at det ikke oppgis hvilke aldersgrupper bivirkningene opptrer hyppigst i.

Alle studiene som omfatter administrasjon av INK observerer bivirkninger. De hyppigste viser seg å være dårlig smak i munnen, døsigheit/tretthet og svimmelhet (tabell 4). Prosentvis andel deltakere som opplever bivirkninger er 78-100 %. Dette tyder på en INK er assosiert med en rekke bivirkninger. Ketamin blir beskrevet som dissosiativ anestesi, men studiene har et lavt antall av hallusinasjoner og andre forvrengte virkelighetsoppfatninger. Det ble kun observert fire tilfeller av hallusinasjoner (Graudins et al., 2015, s. 252). I motsetning til flere andre legemidler har ketamin en analgetisk effekt samtidig som sirkulasjonen og respirasjonen opprettholdes (Li & Vlisides, 2016, s. 9). Det observeres ingen problemer knyttet til respirasjon eller sirkulasjon i noen av studiene som omfatter INK, dermed styrkes påstanden. Med bakgrunn i at IM ketamin er effektivt, trygt og enkelt å ta i bruk hos barn, er legemidlet mye brukt i akuttmottak (Li & Vlisides, 2016, s. 1). Likevel har eksterne studier observert at ketamin gir høyere risiko for luftveisproblemer hos barn som er yngre enn 3 måneder (Green, Roback, Kennedy & Krauss, 2011; Li & Vlisides, 2016). Det er imidlertid ikke observert noen former for luftveisproblematikk i de inkluderte studiene. Li & Vlisides (2016) forklarer videre at alvorlige reaksjoner forekommer i sjeldne tilfeller hos barn og unge, men det er mer vanlig med milde former for bivirkninger (Li & Vlisides, 2016, s. 7).

Felles for studiene som undersøker trygghet av INK og INF er at bivirkningene er milde, forbigående og i stor grad av samme art. Det observeres heller ingen uheldige effekter. INK viser imidlertid betydelig flere bivirkninger enn INF. Graudins et al. (2015) gir ingen direkte konklusjon om at INK er en trygg smertelindringsmetode for barn med akutte smerter, men beskriver at det kan tjene som et alternativ dersom INF ikke kan benyttes. Reynolds et al. (2017) trekker lignende konklusjon og fremhever at INK må evalueres ytterligere med hensyn til trygghet. Samtidig trekker de frem at INF fører til repetert stimulering av opioidreseptorer, noe som kan resultere i fysiologisk toleranse. Dette kan bidra til utvikling av kroniske smerter. Ketamin har derimot påvirkning på flere ulike smertebaner samtidig slik at det unngås hyperaktivitet i en enkelt smertebane. Denne forklaringen fungerer som et argument for å benytte INK til fordel for INF, og antageligvis er det derfor Reynolds et al. (2017) ønsker en større utredning av INK. Tre studier konkluderer med at INF er en trygg smertelindringsmetode (Cole et al., 2009; Karlsen et al., 2014; Murphy et al., 2017). Det bør imidlertid nevnes at disse er prospektive observasjonsstudier og er dermed ikke de sterkeste for å detektere trygghet av et medikament, blant annet på grunnlag av manglende

tiltaksgruppe og kontrollgruppe. Helsebiblioteket (2016) hevder at det optimalt sett bør benyttes RCT-er for å undersøke effekt av et tiltak (Helsebiblioteket, 2016).

### **5.3 Er det effektivt og trygt å implementere metodene i prehospital behandling?**

I prehospital sammenheng benyttes i stor grad IV morfin til moderate og sterke smerter grunnet traumer. Dette er en veletablert smertelindringsmetode som gir god effekt, og det kan dermed stilles spørsmål til at den intranasale metoden skal bli en del av prosedyreverket. Bendall et al. (2011) beskriver at effekten av INF og IV morfin viser seg å være tilnærmet lik. Forskjellen er mindre tidsbruk ved INF enn med IV morfin. Yeaman et al. (2013) angir i tillegg at det kan være problematisk å gi opiater IV til barn. Tidligere beskrevet i kapittel 5.1 og 5.2 viser flere studier at INK og INF har god effekt ved smertelindring av barn, og at bivirkningene kun er milde og forbigående. Likevel fremheves behovet for ytterligere forskning. Resultatene fra den pågående studien i Innlandet som omfatter INK og INF er enda ikke publisert, men kan i fremtiden gi en utredelse om metodene gir effektiv og trygg smertelindring.

Oligoanalgesi av barn er et gjennomgående problem i prehospital sammenhenger, noe som kan bekreftes av vår personlige erfaring fra ambulansetjenesten. Vi har blant annet observert barn som frykter sprøytstikk, manglende smertevurdering og begrenset tilbud av legemidler og administrasjonsmetoder ved sterke smerter. En annen observasjon innebar at delegerende lege ikke ga tillatelse til å administrere INK og INF hvor det var indisert og trolig kunne vært hensiktsmessig. På grunnlag av ovennevnte erfaringer kan både kortere tidsbruk, enklere administrasjonsmåte og god effekt av INK og INF tale for at metodene egner seg godt for barn med moderate til sterke smerter grunnet ekstremitetsskader. Med andre ord kan det se ut til at metodene kan implementeres i prehospital behandlingsprotokoller.

### **5.4 Etiske overveielser**

Som nevnt i kapittel 2.5 Forskningsetikk, er det en rekke retningslinjer og lover som må følges i forbindelse med forskning. Dette gjelder spesielt forskning som berører mennesker. Før et prosjekt kan gjennomføres, er det blant annet påkrevd at personen tillater det (Fossheim, 2015). I barns tilfelle er dette noe mer utfordrende. De har i ulik grad evne til å ta selvstendige valg, noe som gjør denne gruppen spesielt sårbar. I følge Helseforskningsloven (2009) blir personer over 18 år ansett som samtykkekompetente, men barn fra og med 16 år

har i de fleste tilfeller rett til å samtykke (Helseforskningsloven, 2009, § 17). I situasjoner der barn ikke kan samtykke, må foreldre eller verge ta avgjørelsen (Dalland, 2017, s. 241). Studiene som er inkludert i denne oppgaven omfatter medisinsk forskning på barn, hvor det i stor grad er foreldre eller verge som har gitt samtykke til deltakelsen (Cole et al., 2009; Graudins et al., 2015; Murphy et al., 2017; Reynolds et al., 2017; Saunders et al., 2010). Dette er i tråd med Helseforskningsloven (2009) som beskriver at mindreårige må ha foresattes godkjenning for deltakelse i forskningen (Helseforskningsloven, 2009, §17). I en av studiene samtykket både foreldre og barn over 7 år (Saunders et al., 2010, s. 1156). Dette kan antyde at høyere alder gir økende grad av medbestemmelse og selvstendighet. Likevel understreker Dalland (2017) at forskeren er ansvarlig for å tilrettelegge for pasientenes samtykke og at de forstår målet med prosjektet (Dalland, 2017, s. 241).

Videre kan det oppstå flere etiske utfordringer ved å inkludere barn i medisinsk forskning. Nordeng og Spigset (2013) påpeker at administrasjon av medikamenter til barn i forkant bør ha god bevisføring av tryggheten og effekten. Det mangler fortsatt gode studier for å dokumentere dette, men av ulike årsaker har det vært vanskeligheter med å utføre slike studier. Blant annet er medisinsk forskning på barn ofte begrenset av strenge retningslinjer, noe som har resultert i at det anvendes flere legemidler uten at de er godkjent for barn (Nordeng & Spigset, 2013, s. 319). Det fremhever at medikamentell behandling på barn er lite utarbeidet og det kan tenkes at det bidrar til oligoanalgesi.

Som tidligere nevnt skal forskeren legge til rette for at deltakerne kan trekke seg uavhengig av årsak uten å oppleve videre negative konsekvenser, noe de utvalgte studiene hadde tatt hensyn til. Eksempelvis i en av studiene kom det frem at videre deltakelse i prosjektet ble utelukket hvis ikke deltakerne ble smertelindret godt nok (Graudins et al., 2015, s. 250). Dette beregnes å være en god etisk vurdering som gjør det mulig for deltakerne å unngå unødig belastning.

Flere av studiene hadde belaget seg på medisinsk beredskap (rescue medication) for forskningsgruppene, som innebar ytterligere smertelindrende behandling, for å unngå videre ubehag eller smerter (Cole et al., 2009; Graudins et al., 2015; Reynolds et al., 2017; Saunders et al., 2010). Rescue medication anses å være en god etisk handling for de deltakerne som ikke oppnådde god nok effekt av INK eller INF. Til tross for at det kan medføre begrensninger ved studiene, samsvarer dette med Helseforskningsloven (2009) som blant

annet skriver at deltakernes velferd skal komme foran forskningens- og samfunnets interesse (Helseforskningsloven, 2009, § 5). Dette understøttes av World Medical Association (2013) som sier at legen skal behandle etter pasientens beste (World Medical Association, 2013).

### 5.5 Begrensninger med oppgaven

I denne litteraturstudien er det inkludert åtte artikler som har sine styrker og svakheter. Fra enkelte av studiene er det vanskelig å trekke frem entydige konklusjoner med hensyn til effekt og trygghet. Med bakgrunn i at flere hadde begrenset antall deltakere medfører dette en usikker effekt med tanke på i hvilken grad resultatene er statistisk signifikant, samt fare for at potensielle bivirkninger blir underrapportert. Likevel bør det nevnes at barn utgjør en liten andel pasienter sammenlignet med den øvrige pasientgruppen vi per i dag håndterer i prehospitaltjenester, og antall deltakere kan i denne sammenheng være tilstrekkelig. Imidlertid har studiene tilnærmet lik konklusjon som er en styrke i seg selv.

Under søkeprosessen kom det tydelig frem at det var en skjevfordeling av mengden studier. Det var et større og eldre utvalg av forskning om fentanyl sidestilt med ketamin, noe som gjorde det vanskeligere å sammenligne resultatene. Til tross for begrenset utvalg, ble studier inkludert avhengig av om de egnet seg til oppgaven, og kunne besvare problemstillingen på en god måte. Ettersom RCT beregnes som best egnet for å besvare problemstillinger som omhandler effekten, er det en svakhet at kun to av de inkluderte artiklene har et slikt studiedesign.

Selv om seks av studiene er utført inhospitalt har resultatene god ekstern validitet til prehospital sammenheng med tanke på at smertene er nyoppståtte og behandlingsprosedyren er tilnærmet lik. Studiene er utført i ulike land noe som gjør resultatet bredt, men bare to av dem er gjennomført i Europa. På den annen side kan andre land ha ulik behandlingspraksis som kan være utfordrende å knytte til norsk prehospital tjeneste. I tillegg er alle artiklene skrevet på engelsk. Det kan medføre enkelte språkproblemer og gjør det åpent for feiltolkninger.

Et fåtall av studiene har inkludert andre skader enn ekstremitetsskader noe som gjør resultatene noe usikre og mindre sammenlignbare. Selv om dette er andre typer lokaliserte smerter, anses de å være egnet for oppgaven fordi pasientgruppen er representativt for tema.

Én av de utvalgte studiene har inkludert både barn og voksne, men ettersom prosjektet blant annet ble utført prehospitalt i Danmark og hovedfunnene var av interesse, ble den ansett som relevant for oppgaven.

Enkelte har inkludert andre legemidler enn det vår oppgave har som fokus. Hovedsakelig er utvalget avgrenset til ketamin og fentanyl, men andre medikamenter, eksempelvis methoxyflurane var inkludert i en studie. Dette kan påvirke resultatet og gjør det utfordrende å evaluere effekten, noe vi har tatt i betraktning ved å selektere ut hovedfunnene i studiene som er relevante for oppgaven.

De utvalgte studiene har brukt forskjellige aldersbestemte smerteskåringsmetoder som gjør det utfordrende å vurdere utfallet (Graudins et al., 2015; Murphy et al., 2017; Reynolds et al., 2017; Saunders et al., 2010; Yeaman et al., 2013). Hvilken metode som er best validert er ikke fullstendig kjent, men ifølge Moutte, Brudvik og Morken (2015) er det ingen metode alene som fremstår optimal for alle typer smerter eller for barn i alle aldre (Moutte et al., 2015, s. 2). Selv om det er anbefalt å bruke aldersbestemte metoder ville det vært mest optimalt om studiene benyttet seg av samme smerteskår og på den måten minimert eventuelle avvik. Til tross for at metodene kan være utfordrende å sammenligne, har de en viss grad av overføringsverdi seg i mellom som enkelte studier understreker ved å kombinere dem ved datanalyse (Graudins et al., 2015; Reynolds et al., 2017; Yeaman et al., 2013).

## 6.0 AVSLUTNING

Formålet med denne oppgaven var å se om INK og INF kan bidra til effektiv og trygg smertelindring av barn med ekstremitetsskader i prehospitalt sammenheng. Det viser seg at legemidlene er effektive ved IN administrering ved at deltakerne får reduksjon i smerteskår og i stor grad er tilfredsstillt med behandlingen. Metodene gir tilnærmet lik reduksjon i smerteskår og dermed er det ingen store forskjeller i analgetisk effekt. Et interessant funn er at INF er mer effektivt i bruk på barn sammenlignet med voksne, spesielt blant de aller yngste. Forskningen viser at det er ulike definisjoner av signifikant smertereduksjon, noe som belyser utfordringen med å vurdere effekten av analgesi. INK har klart hyppigere bivirkninger enn INF, men de er kun milde og forbigående. Det er ikke observert noen uheldige effekter etter hverken INK eller INF.

Siden IN administrasjonsmetode er enkel og rask å anvende har den blitt mer populær i inhospitale og prehospitalt sammenheng. Metoden tilbyr en mindre ubehagelig administrering og fører til en trygg og effektiv måte å gi smertelindring på (Rech et al., 2017, s. 203). Basert på funnene i oppgaven kan det tyde på at det er trygt og effektivt å implementere metodene i ambulansetjenesten. Det ser ikke ut som om resultatene peker i retning av at INK eller INF kan erstatte IV morfin, men likevel fremhever en studie at INF anses som et godt alternativ til smertelindring i situasjoner hvor IV eller IM injeksjoner viser seg å være uhensiktsmessig, vanskelig eller umulig (Cole et al., 2009, s. 399). I prehospitalt settinger er det sannsynlig at slike tilfeller forekommer.

Opioider har lenge blitt brukt som analgesi i inhospitale og prehospitalt sammenheng og er mye forsket på. Ketamin har i flere år vært anvendt inhospitalt, men forskning på INK har nylig blitt implementert i prehospitalt akuttmedisinske situasjoner (Shimonovich et al., 2016, s. 1). Med bakgrunn i at INK og INF for barn er et relativt ferskt forskningsområde, bør det utføres ytterligere studier både med hensyn til effekt og trygghet. Fremtidig forskning bør baseres på RCT'er med større utvalg og standardiserte smerteskåringsmetoder for ulike aldersgrupper. Fortrinnsvis bør de utføres prehospitalt. Det vil også være hensiktsmessig å øke kunnskapen om smertelindring blant prehospitalt personell for å sette fokus på optimal analgesi for barn.

## 7.0 LITTERATURLISTE

- (IASP), I. A. f. t. S. o. P. (1994, 14.12.18). IASP Taxonomy. Hentet 10.04.18 fra <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
- Advanced Life Support Group. (2016). *Advanced Paediatric Life Support: A Practical Approach to Emergencies* (6. utg.): Oxford: Wiley-Blackwell.
- Albrecht, E., Taffe, P., Yersin, B., Schoettker, P., Decosterd, I. & Hugli, O. (2013). Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth*, 110(1), 96-106. doi: 10.1093/bja/aes355
- Backe-Hansen, E. (2009, 01.09.09). Barn. Hentet 15.04.18 fra <https://www.etikkom.no/FBIB/Temaer/Forskning-pa-bestemte-grupper/Barn/>
- Bakkeland, K. E., Sundland, E., Moen, S., Vangberg, G., Mellesmo, S. & Klepstad, P. (2013). Undertreatment of pain in the prehospital setting: a comparison between trauma patients and patients with chest pain. *Eur J Emerg Med*, 20(6), 428-430. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32835c9fa3
- Barne- og familiedepartementet. (1989). FNs konvensjon om barnets rettigheter. Hentet 19.05.18 fra [http://barneombudet.no/wp-content/uploads/2013/09/fns\\_barnekonvensjon.pdf](http://barneombudet.no/wp-content/uploads/2013/09/fns_barnekonvensjon.pdf)
- Bendall, J. C., Simpson, P. M. & Middleton, P. M. (2011). Effectiveness of prehospital morphine, fentanyl, and methoxyflurane in pediatric patients. *Prehosp Emerg Care*, 15(2), 158-165. doi: 10.3109/10903127.2010.541980
- Berben, S. A., Meijs, T. H., van Grunsven, P. M., Schoonhoven, L. & van Achterberg, T. (2012). Facilitators and barriers in pain management for trauma patients in the chain of emergency care. *Injury*, 43(9), 1397-1402. doi: 10.1016/j.injury.2011.01.029
- Browne, L. R., Studnek, J. R., Shah, M. I., Brousseau, D. C., Guse, C. E. & Lerner, E. B. (2016). Prehospital Opioid Administration in the Emergency Care of Injured Children. *Prehosp Emerg Care*, 20(1), 59-65. doi: 10.3109/10903127.2015.1056897
- Brunvand, L. (2016, 13.09.17). G9 Barn og legemidler. Hentet 19.05.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/s%C3%B8ker/+%2BBarn+%2Bog+%2Blegemidler/153109>
- Caroline, N. L. (2014). *Emergency Care in the Streets* (7. utg.): Jones and Barlett.



- Chambers, J. A. & Guly, H. R. (1993). The need for better pre-hospital analgesia. *Arch Emerg Med*, 10(3), 187-192.
- Cole, J., Shepherd, M. & Young, P. (2009). Intranasal fentanyl in 1-3-year-olds: a prospective study of the effectiveness of intranasal fentanyl as acute analgesia. *Emerg Med Australas*, 21(5), 395-400. doi: 10.1111/j.1742-6723.2009.01216.x
- Cote, C. J., Lerman, J. & Anderson, B. (2018). *A Practice of Anesthesia for Infants and Children* (6.utgave. utg.): Elsevier - Health Sciences Division.
- Dale, J. & Bjørnsen, L. P. (2015). Assessment of pain in a Norwegian Emergency Department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 23, 86. doi: 10.1186/s13049-015-0166-3
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (6. utg.): Gyldendal akademisk.
- Dybing, E. & Stoltenberg, C. (2006). *Kunnskapsoppsummering om barns helse og miljø* (Rapport 2006:3). Hentet fra <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/kunnskapsoppsummering-barns-helse-og-miljo-pdf.pdf>
- Felleskatalogen. (2018a, 09.01.18). Ketalar. Hentet 05.04.18 fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketalar-pfizer-560507>
- Felleskatalogen. (2018b). Leptanal. Hentet 10.04.18 fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/leptanal-janssen-560894>
- Folkehelseinstituttet. (2014a, 16.04.18). Barn og unges fysiske helse. Hentet 14.05.18 fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/barn-fysisk-helse/-skader-og-ulykker>
- Folkehelseinstituttet. (2014b). Sjekklistor for vurdering av forskningsartikler. Hentet 10.04.18 fra <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/sjekklistor-for-vurdering-av-forskingsartikler/>
- Folkehelseinstituttet. (2016, 10.03.16). 3.1. Skadar og ulukker hos barn og unge Hentet 17.04.18 fra <https://www.fhi.no/nettpub/barnehelserapporten/skader-og-ulykker/skader-og-ulykker/>
- Fossheim, H. J. (2015). Samtykke. Hentet 12.05.18 fra <https://www.etikkom.no/FBIB/Temaer/Personvern-og-ansvar-for-den-enkelte/Samtykke/>
- Førde, R. (2014, 10.10.14). Helsinkideklarasjonen. Hentet 15.04.18 fra <https://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helsinkideklarasjonen/>

- Garra, G., Singer, A. J., Taira, B. R., Chohan, J., Cardoz, H., Chisena, E. & Thode, H. C., Jr. (2010). Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 17(1), 50-54. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00620.x
- Graudins, A., Meek, R., Egerton-Warburton, D., Oakley, E. & Seith, R. (2015). The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. *Ann Emerg Med*, 65(3), 248-254.e241. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.09.024
- Green, S. M., Roback, M. G., Kennedy, R. M. & Krauss, B. (2011). Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*, 57(5), 449-461. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.11.030
- Helsebiblioteket. (2016). Randomisert kontrollert undersøkelse - RCT. Hentet 20.05.18 fra <http://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/rct>
- Helseforskningsloven. (2009). Lov om medisinsk og helsefaglig forskning. Hentet 04.05.18 fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44 - KAPITTEL 5>
- Hildebrandt, S. (2011). Fagfelle vurdering med plettet rykte. Hentet 10.04.18 fra <https://forskning.no/forskningssvindel/2011/03/fagfelle-vurdering-med-plettet-rykte>
- Hovind, I. L. (2011). *Anestesisykepleie* (2. utg.): Akribe.
- Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2016). *Introduksjon til en samfunnsvitenskapelig metode* (5. utg.): Abstrakt
- Johansson, J., Sjöberg, J., Nordgren, M., Sandstrom, E., Sjöberg, F. & Zetterstrom, H. (2013). Prehospital analgesia using nasal administration of S-ketamine--a case series. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 21, 38. doi: 10.1186/1757-7241-21-38
- Karlsen, A. P., Pedersen, D. M., Trautner, S., Dahl, J. B. & Hansen, M. S. (2014). Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*, 63(6), 699-703. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.10.025
- Kirkebøen, K. A., Lindholm, E. & Ræder, J. (2000). Valg av anestesimetode og anestesimidler. *Tidsskrift for Den norske legeforening*(4). doi: 10.4045/tidsskr.08.0370
- Li, L. & Vlisides, P. E. (2016). Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 612. doi: 10.3389/fnhum.2016.00612

- Macintyre, P. E. & Schug, S. A. (2015). *Acute Pain Management - A Practical Guide* (4. utgave. utg.): CRC Press.
- Markestad, T. (2016). *Klinisk pediatri* (3. utg.): Fagbokforlaget.
- Monsen, A.-L. B., Skadberg, B. T., Grønlie, I. & Kaspersen, K.-H. (2014). 13.4 Smertebehandling. Hentet 22.04.18 fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/legemidler-bruk/smertebehandling>
- Moutte, S. D., Brudvik, C. & Morken, T. (2015). Physicians' use of pain scale and treatment procedures among children and youth in emergency primary care - a cross sectional study. *BMC Emerg Med*, 15, 33. doi: 10.1186/s12873-015-0059-9
- Murphy, A., Barrett, M., Cronin, J., McCoy, S., Larkin, P., Brenner, M., . . . O'Sullivan, R. (2014). A qualitative study of the barriers to prehospital management of acute pain in children. *Emerg Med J*, 31(6), 493-498. doi: 10.1136/emered-2012-202166
- Murphy, A., McCoy, S., O'Reilly, K., Fogarty, E., Dietz, J., Crispino, G., . . . O'Sullivan, R. (2016). A Prevalence and Management Study of Acute Pain in Children Attending Emergency Departments by Ambulance. *Prehosp Emerg Care*, 20(1), 52-58. doi: 10.3109/10903127.2015.1037478
- Murphy, A., O'Sullivan, R., Wakai, A., Grant, T. S., Barrett, M. J., Cronin, J., . . . Kandamany, N. (2014). Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev*(10), Cd009942. doi: 10.1002/14651858.CD009942.pub2
- Murphy, A. P., Hughes, M., McCoy, S., Crispino, G., Wakai, A. & O'Sullivan, R. (2017). Intranasal fentanyl for the prehospital management of acute pain in children. *Eur J Emerg Med*, 24(6), 450-454. doi: 10.1097/mej.0000000000000389
- Nemeth, M., Jacobsen, N., Bantel, C., Fielers, M., Sumpelmann, R. & Eich, C. (2017). Intranasal Analgesia and Sedation in Pediatric Emergency Care-A Prospective Observational Study on the Implementation of an Institutional Protocol in a Tertiary Children's Hospital. *Pediatr Emerg Care*. doi: 10.1097/pec.0000000000001017
- Nordeng, H. & Spigset, O. (2013). *Legemidler og bruken av dem* (2. utg.): Gyldendal akademisk.
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016a, 19.02.18). L20.1.2.3 Sterke opioidagonister Hentet 21.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/79260?expand=1>

- Norsk legemiddelhåndbok. (2016b, 05.01.18). L20.1.2.3.2 Fentanyl Hentet 10.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/79322?expand=1>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016c, 02.12.16). L22.3.1.4 Ketamin. Hentet 05.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/430528>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016d). T20.3.1 Generelt om akutt smerte Hentet 10.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/22941?expand=1>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016e). T21.1.1 Smerter. Hentet 09.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/terapi/23454>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016f). T21.1.1.2 Medikamentell behandling - WHO smertetrapp  
Hentet 10.04.18 fra <http://m.legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2BFentanyl/23634>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016g). T22.3.2.2 Opioider i anestesen. Hentet 21.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/24566?expand=1>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016h). T22.3.2.4 Ketaminanestesi Hentet 05.04.18 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/24603>
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V. & Reinart, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert* (2. utg.): Akribe.
- Oslo universitetssykehus. (2017). Tiltakskort, smertebehandling barn #2350. Hentet 25.05.18 fra [https://www.bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/219/cards/408](https://www.bliksundweb.no/v2/procedure_manual/219/cards/408)
- Parker, M. & Rodgers, A. (2015). Management of pain in pre-hospital settings. *Emerg Nurse*, 23(3), 16-21; quiz 23. doi: 10.7748/en.23.3.16.e1445
- Parvizrad, R., Pakniyat, A., Malekianzadeh, B. & Almasi-Hashiani, A. (2017). Comparing the analgesic effect of intranasal with intravenous ketamine in isolated orthopedic trauma: A randomized clinical trial. *Turk J Emerg Med*, 17(3), 99-103. doi: 10.1016/j.tjem.2017.05.006
- Pierik, J. G., MJ, I. J., Gaakeer, M. I., Berben, S. A., van Eenennaam, F. L., van Vugt, A. B. & Doggen, C. J. (2015). Pain management in the emergency chain: the use and effectiveness of pain management in patients with acute musculoskeletal pain. *Pain Med*, 16(5), 970-984. doi: 10.1111/pme.12668
- Poonai, N., Canton, K., Ali, S., Hendriks, S., Shah, A., Miller, M., . . . Hartling, L. (2017). Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. *PLoS One*, 12(3), e0173253. doi: 10.1371/journal.pone.0173253

- Rech, M. A., Barbas, B., Chaney, W., Greenhalgh, E. & Turck, C. (2017). When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. *Ann Emerg Med*, 70(2), 203-211. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.02.015
- Reynolds, S. L., Bryant, K. K., Studnek, J. R., Hogg, M., Dunn, C., Templin, M. A., . . . Runyon, M. S. (2017). Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. *Acad Emerg Med*, 24(12), 1430-1440. doi: 10.1111/acem.13313
- Rutkowska, A. & Skotnicka-Klonowicz, G. (2015). Prehospital pain management in children with traumatic injuries. *Pediatr Emerg Care*, 31(5), 317-320. doi: 10.1097/pec.0000000000000313
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V. & Haug, E. (2014). *Menneskets fysiologi* (2. utg.): Gyldendal akademisk.
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E. & Bjålie, J. G. (2017). *Menneskekroppen* (2. utg.): Gyldendal akademisk.
- Saunders, M., Adelgais, K. & Nelson, D. (2010). Use of intranasal fentanyl for the relief of pediatric orthopedic trauma pain. *Acad Emerg Med*, 17(11), 1155-1161. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00905.x
- Shimonovich, S., Gigi, R., Shapira, A., Sarig-Meth, T., Nadav, D., Rozenek, M., . . . Halpern, P. (2016). Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the Emergency Department: a prospective, randomized clinical trial of efficacy and safety. *BMC Emerg Med*, 16(1), 43. doi: 10.1186/s12873-016-0107-0
- Sinatra, R. (2010). Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med*, 11(12), 1859-1871. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00983.x
- Steeds, C. E. (2016). The anatomy and physiology of pain. *Surgery - Oxford International Edition*, 34(2), 55-59. doi: 10.1016/j.mpsur.2015.11.005
- Sykehuset i Vestfold. (2016). Tiltakskort MM Smertebehandling - R #7167. Hentet 25.05.18 fra [https://www.bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/288/cards/1026](https://www.bliksundweb.no/v2/procedure_manual/288/cards/1026)
- Sykehuset Innlandet HF. (2017). Tiltaksbok, 05 Flytskjema, smertelindring barn #3308. Hentet 25.05.18 fra [https://www.bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/224/cards/361](https://www.bliksundweb.no/v2/procedure_manual/224/cards/361)
- Teleflex. (2018). MAD Nasal™ Intranasal Mucosal Atomization Device. Hentet 16.05.18 fra <https://www.teleflex.com/usa/product-areas/anesthesia/atomization/mad-nasal-device/>

- Thidemann, I.-J. (2015). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter - den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving*: Universitetsforlaget
- Wilson, J. E. & Pendleton, J. M. (1989). Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med*, 7(6), 620-623.
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
- Yeaman, F., Oakley, E., Meek, R. & Graudins, A. (2013). Sub-dissociative dose intranasal ketamine for limb injury pain in children in the emergency department: a pilot study. *Emerg Med Australas*, 25(2), 161-167. doi: 10.1111/1742-6723.12059
- Øye, I. (2000). Ketamin - medienes nye motedop? *Tidsskrift for Den norske legeforening*(12).
- Aasen, S. E. (2018). Medisinske og helsefaglige termer på norsk og engelsk. Hentet 12.04.18 fra <http://www.helsebiblioteket.no/om-oss/artikkelarkiv/mesh-medical-subject-headings-pa-norsk-og-engelsk>
- Aasen, S. E. & Nylund, M. F. (2012). Opprydning i begrepsjungelen *Tidsskrift for Den norske legeforening*(23), 2653. doi: 10.4045/tidsskr.12.0968

**VEDLEGG 1 – SØKERESULTAT I MEDLINE**

| <b>Søk</b> | <b>Søkeord</b>  | <b>Antall treff</b> |
|------------|---|---------------------|
| <b>1</b>   | Child OR Pediatric OR Pediatrics OR Adolescent OR Infant  | 2968701             |
| <b>2</b>   | Prehospital OR Emergency department OR Emergency medical services OR Emergency medical technicians OR Emergency medicine OR Emergency service, hospital OR Out of hospital OR Emergency responders OR Paramedic | 150288              |
| <b>3</b>   | Administration, intranasal OR Intranasal, ketamin OR Intranasal, fentanyl OR Intranasal route   | 13714               |
| <b>4</b>   | Pain measurement OR Pain management OR Pain relief OR Analgesia OR Analgesics OR Effectiveness OR Effect  | 3372850             |
| <b>5</b>   | 1 AND 2 AND 3 AND 4   | 58                  |
| <b>6</b>   | Begrenset: publisert innen de siste 10 år   | 44                  |

## VEDLEGG 2 – KONSEKVENSER AV UTILSTREKKELIG BEHANDLING AV AKUTTE SMERTER

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Respiratoriske</b>       | Redusert lungevolum, atelektase, redusert hoste, oppspytt, retensjon, infeksjon, hypoksemi.  |
| <b>Kardiovaskulære</b>      | Takykardi, hypertensjon, økt perifer motstand, økt oksygenforbruk i hjertemuskulaturen, hjertemuskeliskemi, endret blodstrøm, dyp venetrombose, lungeemboli. |
| <b>Nevrologiske</b>         | Kroniske/vedvarende smerter.   |
| <b>Gastrointestinale</b>    | Nedsatt mage- og tarmmotilitet.  |
| <b>Urologiske</b>           | Urinretensjon.   |
| <b>Endokrine/metabolske</b> | Katabolisme fører til hyperglykemi, økt nedbrytning av protein og negativ nitrogenbalanse som svekker helbreding og hindrer avfall fra musklene.             |
| <b>Muskel- og skjelett</b>  | Muskelspasmer, immobilitet (økt risiko for dyp venetrombose), redusert avfall fra musklene som forlenger tilhelingen.  |
| <b>Psykologiske</b>         | Angst, frykt, hjelpeløshet, søvnmangel som medfører økte smerter og utsatt for å få langsiktige psykologiske bivirkninger.                                   |

Tabellen er tilpasset fra Macintyre & Schug (2015).



### VEDLEGG 3 – SMERTESKÅRINGSMETODER

| Smerteskår        | Forklaring  |
|-------------------|---|
| <b>WBS</b>        | Denne metoden er basert på at ulike ansiktsuttrykk kan korrelere med ulike smertenivå. Den er mye brukt for barn eller andre pasienter som har problemer med å kommunisere (Garra et al., 2010, s. 50). Skalaen har 6 ulike ansiktsuttrykk. Verktøyet kan brukes for barn i alderen 3-18 år (Coté et al., 2018, s. 1024).   |
| <b>FPS-R</b>      | Denne metoden er adaptert fra WBS og knytter tall til hvert ansiktsuttrykk. Her representerer 0 “ingen smerte” og 10 representerer “veldig mye smerte” (International Association for the Study of Pain (IASP), 2001). Den er beregnet for barn i 3-18 års alderen (Coté et al., 2018, s. 1025).  |
| <b>FLACC</b>      | Denne metoden tar utgangspunkt i barns atferd og benyttes spesielt for små barn eller barn med kommunikasjonsproblemer. Hver av de fem elementene får et nummer - 0 representerer “ingen smerte”, 1 representerer “moderat smerte” og 2 representerer “alvorlig smerte”. Maks skår er 10 poeng. Dette blir en subjektiv vurdering av hver enkelt behandler (Parker & Rodgers, 2015). Vurderingsmetoden egner seg for barn fra to måneder til 7 år (Coté et al., 2018, s. 1025). |
| <b>VAS</b>        | Dette er en metode som kvantifiserer smerten ved bruk av en skala på 100 mm, der 0 representerer “ingen smerte” og 100 representerer “verst tenkelige smerte” (Garra et al., 2010, s. 50). Pasienten markerer nivå av smerte ved å sette en strek på 100 mm-skalaen. VAS brukes på barn fra 6 til 18 år (Coté et al., 2018, s. 1025).   |
| <b>NRS / VNRS</b> | NRS/VNRS er en skala fra 0 til 10, der 0 indikerer “ingen smerte” og 10 indikerer “verst tenkelig smerte”. Pasienten blir bedt om å velge et tall som tilsvarer intensiteten av smerten de føler (Parker & Rodgers, 2015). Metoden er mye brukt, men forutsetter at personen er i stand til å kommunisere verbalt. Metoden kan anvendes på barn i 7-18 års alderen (Coté et al., 2018, s. 1025).  |

## VEDLEGG 4 – PROSEDYRER FOR BEHANDLING AV TRAUMATISKE SMERTER HOS BARN

| Tiltaksbok       | Prosedyre  |
|------------------|--|
| <b>Innlandet</b> | <p>Medikamentene som er tilgjengelig for smertelindring er paracetamol, morfin, fentanyl og ketamin.</p> <p>Dersom IV-tilgang kan etableres gis IV morfin eller paracetamol. Lykkes ikke dette, skal det gis fentanyl IN. Ved ytterligere behov for smertelindring kan det i tillegg gis ketamin IN. Det kan også gis paracetamol som stikkpiller. En kvalitetsstudie som ser på kombinasjon av fentanyl og ketamin intranasalt hos barn med skadesmerter pågår nå i Innlandet. Dersom det er vanskelig eller tidkrevende å etablere IV-tilgang, eller dersom det er uhensiktsmessig, kan protokollen for studiet følges (Sykehuset Innlandet HF, 2017).</p> |
| <b>OUS</b>       | <p>Medikamentene som er tilgjengelig for smertelindring er morfin IV eller paracetamol stikkpiller. Disse kan gis i forbindelse med skadesmerter, brannskader og reponering eller forflytning av pasienten som forventes å være smertefullt (Oslo universitetssykehus, 2017).</p>  |
| <b>Vestfold</b>  | <p>Medikamenter som benyttes for smertelindring er diclofenac, paracet, perfalgan, ketamin eller morfin. Ved akutte smerter i forbindelse med reponering eller forflytning ved mistanke om bruddskader gis paracetamol IV/PO/rektalt eller ketamin IV. Enterotablett diclofenac (NSAIDs) kan administreres ved skader. Indikasjon for morfin IV er traumesmerter og store smerter over lengre tid (Sykehuset i Vestfold, 2016).</p>  |