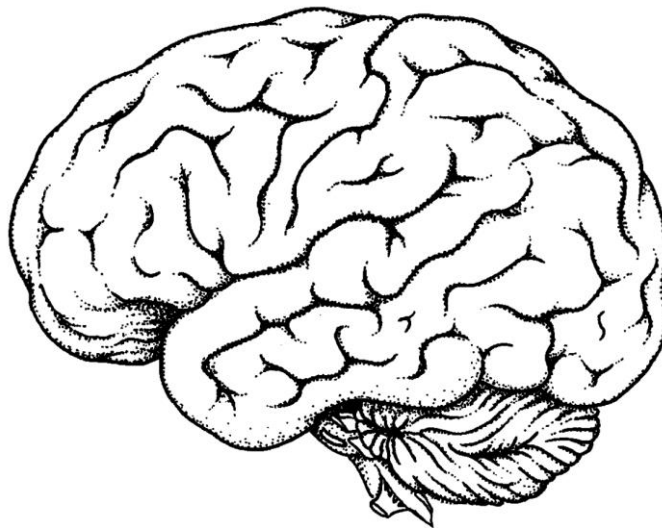


Prehospital behandling av krampeanfoll hos barn

En sammenligning av midazolam og diazepam



(GetDrawings, 2018).

Bacheloroppgave

Bachelorstudium i Prehospitalt arbeid – paramedic

OsloMet – storbyuniversitetet

Antall ord: 9324

Dato: 29.05.18

Kull: 2015

Sammendrag

Innledning

Det viser seg at prehospitalet behandling av krampeanfoll hos barn varierer innenfor ambulansetjenesten i Norge. Hvilket krampestillende medikament som blir benyttet varierer etter hvilket helseforetak tjenesten tilhører. Oppgaven har til hensikt å undersøke hva som er den beste medikamentelle prehospitale behandlingen av krampeanfoll hos barn.

Metode

Besvarelsen er en litteraturstudie, og har til hensikt å bruke eksisterende kunnskap for å belyse temaet. Det er benyttet syv forskningsartikler, hvorav fem var randomiserte kontrollerte studier og to var oversiktsartikler. Artiklene ble funnet gjennom systematiske og usystematiske søk i databaser. I tillegg er faglitteratur og andre kilder benyttet i oppgaven.

Resultater og diskusjon

Forskningsartiklene benyttet i denne besvarelsen har sammenlignet effekten og bivirkningene til legemidlene midazolam og diazepam. Det viser seg at begge medikamentene har god krampestillende effekt hos barn uavhengig av administreringsmåte. I tillegg ble det registrert få alvorlige bivirkninger hos pasientene.

Konklusjon

Funnene kan tyde på at begge medikamentene er gode krampestillende medikamenter.

Forord

Vi vil gjerne takke veilederen vår for tiden hun har brukt på oss, hennes gode råd og det gode samarbeidet.

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| 1.0 INNLEDNING | 5 |
| 1.1 Bakgrunn for valg av tema | 5 |
| 1.2 Problemstilling | 7 |
| 1.3 Avgrensning og begrepsavklaringer | 7 |
| 1.4 Formålet med oppgaven | 8 |
| 1.5 Oppgavens disposisjon | 8 |
| 2.0 TEORI | 9 |
| 2.1 Nervesystemet | 9 |
| 2.2 Krampeanfall | 9 |
| 2.2.1 <i>Inndeling</i> | 10 |
| 2.2.2 <i>Årsak</i> | 10 |
| 2.2.3 <i>Status epilepticus</i> | 11 |
| 2.3 Benzodiazepiner | 11 |
| 2.3.1 <i>Anatomi og effekt/virkning</i> | 11 |
| 2.3.2 <i>Bivirkninger</i> | 12 |
| 2.4 Midazolam og diazepam | 12 |
| 2.4.1 <i>Midazolam</i> | 13 |
| 2.4.2 <i>Diazepam</i> | 13 |
| 2.5 Doser og administrering | 14 |
| 2.6 Barn | 14 |
| 3.0 METODE | 16 |
| 3.1 Metodevalg | 16 |
| 3.2 Søkeprosess | 16 |
| 3.2.1 <i>Systematisk søk</i> | 16 |
| 3.2.2 <i>Usystematisk søk</i> | 18 |
| 3.2.3 <i>Inklusjon- og eksklusjonskriterier</i> | 19 |
| 3.3 Utvelgelsesprosess | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.1 Kildekritikk | 24 |
| 3.4 Etiske overveielser | 25 |
| 4.0 RESULTAT | 27 |
| 4.1 Effekt | 27 |
| 4.2 Bivirkninger | 28 |
| 5.0 DISKUSJON | 30 |
| 5.1 Effekt | 30 |
| 5.2 Bivirkninger | 31 |
| 5.3 Er midazolam et bedre alternativ enn diazepam? | 33 |
| 5.4 Etiske utfordringer | 35 |
| 5.5 Metodevalg og utfordringer | 36 |
| 6.0 AVSLUTNING | 38 |
| 7.0 REFERANSELISTE | 40 |

1.0 INNLEDNING

Ambulansetjenesten utgjør sammen med andre nødetater og hjelpeorganisasjoner, redningstjenesten i Norge (Akuttmedisinforskriften, 2015, § 10). Hverdagen til ambulanspersonell er varierende og kan innebære alt fra skrubbsår hos små barn til større redningsaksjoner. Ifølge akuttmedisinforskriften, kapittel 3, § 10 innebærer ansvarsområdene til ambulansetjenesten blant annet å utføre nødvendige undersøkelser, å gi trengende behandling og overvåking av pasienter. Videre nevnes transport av syke eller skadde til forsvarlig behandlingssted, samt å ha beredskap ved større ulykker og kriser som ansvarsområder (Akuttmedisinforskriften, 2015, § 16).

Vi som utarbeider denne besvarelsen er paramedicstudenter ved Oslo Metropolitan University. Ifølge programplanen for studiet er formålet med utdanningen å kunne yte etisk, faglig og forsvarlig prehospital helsehjelp til pasienter med kronisk og akutt sykdom eller skade (Høgskolen i Oslo og Akershus, 2014). I denne avsluttende oppgaven for studiet har vi valgt temaet prehospital behandling av krampeanfall hos barn. Vi vil belyse den medikamentelle delen av behandlingen, ved å sammenligne legemidlene midazolam og diazepam.

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Anfall og anfallssykdommer er blant de eldste registrerte medisinske tilstandene. 400 år f.Kr. hevdet Hippocrates at anfall skyldes påvirkning av hjernen og ikke besettelse av demoner eller forbannelser, slik man trodde tidligere (Dalton, Limmer, Mistivich & Werman, 2011, s. 369). Et forlenget anfall med kramper er den vanligste nevrologiske tilstanden som assosieres med fatalt utfall (Ashrafi et al., 2010, s. 434). Det er estimert at omtrent 10 prosent (%) av alle mennesker vil oppleve et anfall i løpet av livet, og av disse vil 1-2 % oppleve tilbakevendende kramper (Dalton et al., 2011, s. 370).

De to vanligste forløpene til krampeanfall hos barn er feberkramper og epilepsi. Rundt 3 % av alle barn får feberkramper (Grønseth & Markestad, 2016, s. 315), mens 0,5 % har epilepsi (Markestad, 2016, s. 307).

Status epilepticus (SE) er betegnelsen hvis disse krampene varer over 30 minutter (Grønseth & Markestad, 2016, s. 317). Anfall krever medisinsk tilsyn raskt og står for 1-2 % av alle turer til legevakter og akuttmottak. Status epilepticus er årsak til omtrent 6% av disse tilsynene (McMullan, Sasson, Pancioli & Silbergleit, 2010, s. 575), og ses på som den mest alvorlige formen for anfall som blir assosiert med høy dødelighet. Rask behandling kan redusere antall medikamenter på sykehus, gi lavere risiko hjerneskade og føre til færre dødsfall (Brigo, Nardone, Tezzon & Trinka, 2015, s. 326). Ifølge Medisinsk Operativ Manual (heretter omtalt MOM) for Oslo Universitetssykehus, har behandlingen av disse krampene høy prioritet (MOM, OUS, 2016, s. 154). Høy prioritet vil i denne sammenheng bety en akutt/rød respons. Røde kriterier beskriver tidskritiske tilstander eller hendelser som er eller fort kan utvikle seg til å bli livstruende og der de vitale funksjoner er ustabile eller truet. Det er derfor umiddelbart behov for at ambulanse rykker ut og at lege alarmeres (Den norske legeforening, 2009, s. 40.3).

I praksisperiodene på paramedicstudiet har vi vært på tre ambulansestasjoner på ulike deler av Østlandet. Stasjonene tilhører to ulike helseforetak (HF), Oslo Universitetssykehus HF (heretter omtalt OUS) og Sykehuset Innlandet (SI) HF. På disse stasjonene har vi opplevd at det er ulik praksis for medikamentell behandling av kramper innad i ambulansetjenesten. Dette vises ved å se på behandlingstiltakene man finner i MOM for de ulike helseforetakene. Prosedyrene for OUS forteller at ambulansepersonell kan benytte seg av enten rektal eller intravenøs behandling med stesolid (diazepam) (MOM, OUS, 2016, s. 154). Sykehuset Innlandet har i tillegg intranasal behandling med midazolam som et behandlingsalternativ i sine prosedyrer (MOM, SI, 2016, s. 7 i vedlegg). Via Markestad i boken «Klinisk Pediatri» erfarte vi også at behandlingsprosedyrene prehospitalt og inhospitalt er ulike, da midazolam er det foretrukne alternativet inhospitalt (Markestad, 2016, s. 310).

Kongsvinger ambulansestasjon skal gå over fra å være en del av Innlandet til å bli en del av OUS ved 2018/2019-skiåret (Løvlund, 2017). Denne overflyttingen samt den ulike medikamenttilgjengeligheten de forskjellige helseforetakene har, fikk oss interessert i hva som er den mest optimale behandlingen vi som paramedics kan gi for å stanse krampeanfall hos barn.

1.2 Problemstilling

Vår problemstilling er: *Hvordan egner midazolam og diazepam seg som prehospital behandling av krampeanfall hos barn?*

Besvarelsens utfallsmål er legemidlenes effekt og bivirkninger. Vi vil i tillegg vurdere fordeler og ulemper ved medikamentenes administreringsmåter. Utfallsmålene er valgt på bakgrunn av hva forskningslitteratur framhever som de viktigste sidene til et krampestillende medikament (Gathwala, Goel, Singh & Mittal, 2011; Momen et al., 2015; Mpimbaza, Ndeezi, Staedke, Rosenthal & Byarugaba, 2008).

1.3 Avgrensning og begrepsavklaringer

Begrepet anfall blir i besvarelsen definert som et nevrologisk krampeanfall.

Krampeanfall vil i teksten avgrenses til å gjelde pasienter som har et pågående krampeanfall utenfor sykehus. Krampeanfall er en tilstand med unormale bevegelser, atferds- og bevissthetsendringer, sensasjoner (sansefølelser) eller kombinasjoner av disse fenomenene (Grønseth & Markestad, 2016, s. 315). Avgrensningen gjelder pasienter som har et forlenget generalisert tonisk-klonisk anfall (GTK-anfall) som da betegnes status epilepticus. Avgrensningen inkluderer epileptiske anfall og alle undergruppene av anfall som ligger under dette begrepet. Krampeanfall vil beskrives nærmere i oppgavens teoridel.

Diazepam og midazolam er medikamenter innenfor legemiddelgruppen benzodiazepiner. Legemidlene og legemiddelgruppen vil bli gjort rede for i teoridelen.

Prehospital behandling vil i denne oppgaven bli avgrenset til den medikamentelle behandlingen ambulanspersonell utfører fra krampeanfallet opptrer utenfor sykehus, til pasienten er transportert og levert på sykehuset.

Barn vil i oppgaven defineres i alderen 0-18 år, grunnet definering i artiklene vi har benyttet. Innenfor denne aldersgruppen er det store forskjeller når det kommer til anatomi, fysiologi, sosial og kognitiv utvikling (Eiding, 2014, s. 243). Det kan være utfordrende å legge en intravenøs tilgang (IV) på et ungt barn, ettersom de har mer underhudsfett på hendene, og blodårene er mindre. Derfor blir alternative måter som for eksempel rektal, intranasal (IN),

intramuskulær (IM) eller buccal (munnvik) benyttet. I enkelte kulturer blir rektal behandling sett på som sosialt uakseptabel (Brigo et al., 2015, s. 326). Andre begreper vil bli forklart fortløpende gjennom oppgaven.

1.4 Formålet med oppgaven

Krampeanfallet kan oppstå hvor og når som helst, og ser skremmende ut. Ambulansetjenesten er derfor en sentral aktør i behandlingen. Sammen med god kunnskap og regelmessig trening, er utstyret nøkkelbrikker innen akuttmedisin. Disse verktøyene er i stadig vekst, og jakten på de beste og mest egnede legemidlene er en viktig del av utviklingen til profesjonen.

Etter å ha jobbet i ulike sektorer av helsesystemet og fullført praksis i ambulansetjenesten, har vi som utarbeidet denne oppgaven opplevd usikkerhet rundt krampebehandling, og da særlig hos barn. Vi vil i denne oppgaven sammenligne effekten og bivirkningene til medikamentene midazolam og diazepam for å vurdere dagens behandlingsalternativ. I tillegg ønsker vi å utvide egen eksisterende kunnskap om emnet, og dermed oppnå høyere kompetanse for å kunne vurdere dagens behandlingsprosedyre i OUS opp mot andre prosedyrer i Norge.

1.5 Oppgavens disposisjon

Denne besvarelsen er oppdelt i 6 kapitler. Neste kapittel vil omhandle aktuell teori for vår problemstilling, før vi i tredje kapittel vil ta for oss benyttet metode. Det vil inkludere fremgangsmåte for søk på artikler, utvelgelsesprosess, litteratormatrise, kildekritikk og etiske overveielser. I fjerde kapittel vil vi presentere resultatene fra syv utvalgte artikler.

Besvarelsens femte kapittel omhandler diskusjon av problemstillingen vår med utgangspunkt i utfallsmålene våre, samt styrker og svakheter ved vår oppgave. I oppgavens avsluttende kapittel oppsummerer vi oppgaven.

2.0 TEORI

Dette kapittelet omhandler teori som er relevant for vår problemstilling. Det er delt inn i underpunktene nervesystemet, krampeanfall, benzodiazepiner, medikamentene diazepam og midazolam, og gruppen barn.

2.1 Nervesystemet

Nervesystemet kan deles inn i to hovedgrupper; Sentralnervesystemet (CNS) og det perifere nervesystemet (PNS). CNS innbefatter hjernen og ryggmargen, mens PNS består av en serie nerver som går parvis ut fra hjernestammen og ryggmargen, og forgrener seg gjennom nervebaner til tynnere nerver og nervefibre. Fibrene er i kontakt med sanseceller, muskler og kjertler i kroppen (Norsk Helseinformatikk, 2017).

Hele nervesystemet inneholder nerveceller. En nervecelle består av en cellekropp med utvekster (dendritter) og et akson som strekker seg ut fra kroppen. Nevrotransmittere er små molekyler som blir frigjort i synapsespalten mellom to celler ved en impuls. Molekylene skilles ut i enden av aksonet og viderefører signaler fra en nervecelle til neste nervecelle, hvor signalene blir tatt imot av den neste cellens dendritter. Operasjonen kan så gjentas fra nervecelle til nervecelle. Denne prosessen er effektiv og signaler blir sendt fra den ene siden av kroppen til den andre på under et brøkdelssekund (Norsk Helseinformatikk, 2016).

2.2 Krampeanfall

Krampeanfall er som tidligere nevnt en tilstand med unormale bevegelser, atferds- og bevissthetsendringer, sensasjoner (sansefølelser) eller kombinasjoner av disse fenomenene (Grønseth & Markestad, 2016, s. 315). Det skyldes unormal, overdreven utladning av nevroner som vanligvis befinner seg i hjernebarken. Denne unormale aktiviteten er vanligvis selvbegrensende og varer fra sekunder til få minutter (Wilfong, 2017).

2.2.1 Inndeling

Anfall deles inn i to hovedtyper; generelle (utbredte/diffuse) og partielle (lokaliserte/fokale) anfall. Elektroencefalografi (EEG) er en måte å måle elektriske impulser i hjernen. Hos friske mennesker vil målingen vise rytmiske, jevne bølger. Generelle anfall vil som regel arte seg som svært langsomme bølger. Disse bølgene berører store deler av hjernen samtidig og opptrer likt over begge hjernehalvdelen. Krampene kalles da for tonisk-kloniske anfall (Norsk Helseinformatikk, 2016).

Anfallene kan føre til bevissthetstap, rytmiske kontraksjoner i kroppen (tonisk fase) og deretter tilstivning i kroppen (klonisk fase). Før dette kan vedkommende oppleve en fornemmelse av at et anfall er nærstående, ved en ukjent smak, lukt eller følelse. Denne fornemmelsen kalles aura. Tiden etter et anfall kalles den postiktale fasen, og preges av at pasienten blir trøtt og/eller forvirret (Torgrimsen & Steinsland, 2015).

Fraværende kramper er en annen type anfall som klassifiseres under generelle anfall. Anfallet kjennetegnes ved at pasienten blir fjern og varer vanligvis ikke mer enn 15 sekunder (Torgrimsen & Steinsland, 2015).

Partielle anfall kjennetegnes ved at anfallet blir utløst et lokalt sted i hjernebarken, og berører en mindre del av hjernen i den ene hjernehalvdelen (Jansen, 2018). Anfallet kan utarte seg som enten enkelt eller komplekst. Enkle anfall kan utvikle seg fra ensidige toniske kloniske anfall, til generelle tonisk kloniske anfall. De skiller seg fra komplekse anfall ved at de ikke har aura eller bevissthetstap (Norsk Helseinformatikk, 2018).

2.2.2 Årsak

Grønseth og Markestad deler i sin bok "Pediatri og pediatrik sykepleie" årsakene til anfall opp i metabolske, medfødte misdannelser, skader i hjernen, feber og idiopatiske (uten kjent årsak). Metabolske årsaker er eksempelvis hypoglykemi, hypokalsemi, stoffskiftesykdommer eller abstinenser hos nyfødte på grunn av misbruk hos mor. Medfødte misdannelser kan være enten i hjernen eller skyldes arvelige sykdommer. Skader i hjernen skyldes fødselsskader, oksygenmangel, infeksjoner, traumer, blødninger eller forgiftninger (2016, s. 315).

Epileptiske anfall er en felles betegnelse på de overnevnte anfallene, både generelle og partielle anfall. De består av ukontrollerbare, høyfrekvente aksjonspotensialer i mange nerveceller (Brodal, 2013, s. 74).

2.2.3 Status epilepticus

Sykdomstilstanden blir regnet for å være den mest ekstreme og farligste formen for anfall, og blir assosiert med økt sykkelighet og potensiell død. Status epilepticus har tradisjonelt blitt definert som et pågående generalisert krampeanfall som varer lenger enn 30 minutter, men i senere år har tidsrammen blitt kortet ned til 5 minutter. Dette skyldes alvorlighetsgraden tilstanden har, og er dermed ønsket om å behandle raskest mulig (Brigo et al., 2015, s. 326). Vanlige komplikasjoner ved status epilepticus er aspirasjon, hjerneskade grunnet total mangel på oksygen til hjernen, hjerteproblemer, metabolsk (stoffsiftet) og autonom (den selvstyrende delen av nervesystemet) dysfunksjon, og skader på nevroner (McMullan et al., 2009, s. 575).

2.3 Benzodiazepiner

Benzodiazepiner er en sentraldempende legemiddelgruppe med ulike egenskaper. De har en krampestillende effekt og gir muskelavslapning, virker søvnfremkallende og beroligende, og brukes i startfasen av angst- og depresjonsbehandling (Norsk Helseinformatikk, 2018).

2.3.1 Anatomi og effekt/virkning

Legemiddelgruppen benzodiazepiner klassifiseres innenfor Gamma Amino Butyric Acid (GABA)-systemet. Det virker ved å binde seg til GABA-a-reseptor-agonister. GABA er en hemmende neurotransmittersubstans i sentralnervesystemet (CNS) (J. P. Kampmann, K. Brøsen, U. Simonsen, 2010, s. 201). Substansen virker ved å vanskeliggjøre cellenes utladningspotensial, og hindrer den overdrevne utladningen av nevroner. GABA bremser overføringen av flere viktige neurotransmitter (FASS Vårdpersonal, 2015).

Når GABA-reseptorene aktiveres, åpnes en kloridkanal. Kloridionene påvirkes av den elektrokjemiske gradienten, med andre ord beveger ionene seg fra et sted med høy konsentrasjon til et sted med lav konsentrasjon, og inn i cellen (UiO: Institutt for biovitenskap, 2011). Cellen blir hyperpolarisert, som betyr at innsiden av cellen blir mer negativ enn utsiden. I praksis blir da terskelen for aktivering høyere, som gjør at cellen blir vanskeligere å depolarisere (utlades) (J. P. Kampmann, K. Brøsen, U. Simonsen, 2010, s. 201).

2.3.2 Bivirkninger

De mest fryktede alvorlig bivirkningene forbundet med bruk av benzodiazepiner er respirasjonsdepresjon og luftveisobstruksjon. På grunn av nedsatt muskeltonus og alvorlig somnolens (slapphet) kan pasienten oppleve respirasjonsdepresjon og få luftveiene obstruert (hindret eller tilstoppet). Rask intravenøs administrering er forbundet med uttalt respirasjonsdepresjon, spesielt hos eldre pasienter som kan få respirasjonsstans etter mindre doser. Blodtrykksfall nevnes av norsk legemiddelhåndbok som en mulig bivirkning (Norsk legemiddelhåndbok, 2018).

Benzodiazepiner skal som en hovedregel kun brukes til korttidsbehandling. Medikamentene er avhengighetsskapende, og blir misbrukt som rusmiddel (Norsk Helseinformatikk, 2018).

2.4 Midazolam og diazepam

Legemidlene midazolam og diazepam går under gruppen angstdempende midler av benzodiazepiner, da de har en krampestillende og muskelavslappende effekt. Medikamentene gjør det vanskeligere for cellene å bli utladet, og hindrer den overdrevne utladningen av nevroner. Dette stanser pågående kramper, og forebygger nye anfall. Midazolam og diazepam har også flere egenskaper/virkninger, men vi har valgt å fokusere på deres antiepileptiske virkning, da dette er det som er relevant for vår problemstilling.

2.4.1 Midazolam

Midazolam er en type imidazobensodiazepin. Det er en lipofil substans, som betyr at den er i kontakt med fett og er derfor fettløselig. Det har lav oppløselighet i vann, men molekylet tillater at midazolam danner vannløselige salter med forskjellige syrer. Disse faktorene fører til at legemiddelet blir godt tolerert og blir en stabil injeksjonsløsning. Den farmakologiske effekten til midazolam er kortvarig ettersom legemidlet har en rask metabolsk transformering. Den maksimale plasmakonsentrasjonen (konsentrasjonen av legemiddelet i blodet) oppnås innen 30 minutter.

Ved intramuskulær (IM) injeksjon absorberes legemiddelet rask og fullstendig i muskelvev. Biotilgjengeligheten (hvor stor andel av det gitte legemiddelet som tas opp i kroppen) er større enn 90 %. Ved rektal administrering er absorpsjonen også rask, mens biotilgjengeligheten er på 50 % (FASS Vårdpersonal, 2016).

Etter intravenøs (IV) eller intramuskulær (IM) administrering kan det oppstå en kortvarig anterograd amnesi, som betyr at vedkommende mister hukommelsen fra det som skjedde tiden etter en opplevelse eller en skade, oftest hendelser som oppstår når stoffet har sin maksimale effekt (Gjerstad, Teigen & Malt, 2018).

Metabolismen til midazolam elimineres (fjernes) nesten fullstendig. Normalt ligger elimineringshalveringstiden på mellom 1,5 – 2,5 timer. Legemidlet utskilles hovedsakelig ut via nyrene (60 – 80 % av injeksjonen) (FASS Vårdpersonal, 2016).

2.4.2 Diazepam

Diazepam øker overføringen av GABA i sentralnervesystemet, som oppstår via spesifikke benzodiazepinreseptorer. Stoffet har god fettløselighet. Rektal administrering har 100 % biotilgjengelighet, og den maksimale plasmakonsentrasjonen oppnås innen 10 – 15 minutter. Høye doser med legemiddelet kan føre til kortvarig anterograd amnesi. I elimineringsfasen varierer halveringstiden mellom 20 og 70 timer. Diazepam skilles hovedsakelig ut i urinen, men opptil 10 % blir utskilt gjennom avføring (FASS Vårdpersonal, 2015).

2.5 Doser og administrering

MOM's prosedyrer om medikamentell behandling hos barn viser til at det skal gis 0,2 mg/kg intranasalt (IN) ved midazolam, og ved stesolid (diazepam) 5 mg rektalt for barn < 10 kg, og 10 mg for barn > 10 kg. Ved stesolid IV skal det gis 2 mg per 10 kg kroppsvekt (2016).

Vi har flere måter å administrere medikamenter på. De som er relevant for denne oppgaven, er intravenøst, intramuskulært, rektalt, intranasalt og buccalt.

| | |
|-------------------------|---|
| Intravenøs injeksjon | Da blir legemiddelet sprøytet direkte inn i blodbanen (Bielecki & Børdahl, 2013, s. 141). |
| Intramuskulær injeksjon | Her må vevet i muskelen absorbere legemiddelet fra der legemiddelet blir satt og inn til blodbanen. Dette skjer ved at legemiddelsubstansen passerer gjennom kapillærveggene. |
| Rektalt | Rektum har rektalslimhinner som inneholder 1-3 ml slim. Slimhinner har høy absorpsjonsevne for noen legemidler, og en av hensiktene til å gi legemidler rektalt, er å få en systemisk effekt. Slimhinnen i rektum har et godt karsystem, så legemidlet blir absorbert raskt til blodbanen (Bielecki & Børdahl, 2013, s. 137-138). |
| Intranasalt | I nesen er det slimhinner som har en stor overflate med kapillærer som gir en rask absorpsjon av medikamentet. I neseslimhinnen er det også olfaktoriske nerveender (luktesansenerver). Disse nerveendene kan gi direkte opptak av medikamentet i nerven og videre til spinalvæsken (Alme, 2014). |
| Buccalt | Administreres ved å gi medikamentet i munnviken. |

2.6 Barn

Barn er annerledes og spesielle (Eiding, 2014, s. 243). De har anatomi, fysiologi og er emosjonelt ulik voksne, sårbare for påkjenninger og sykdommer, samt har hele livet foran seg

(Caroline, 2014, s. 1263). Det kan være vanskelig å vurdere graden av sykdom hos et barn, og det er vanligere å undervurdere enn å overvurdere alvorligheten av akutt sykdom. Barn har god kompenseringmekanisme, noe som fører til at det kan framstå friskt helt fram til grensen for kompensering nås. Da vil tilstanden til barnet raskt forverres og hurtig kunne utvikle seg til en livstruende situasjon (Lundström, 2010, s. 353). Det kommer an på hva kroppen gjør i forhold til hva den trenger å kompensere for. Hvis det for eksempel er for lite blodvolum i kroppen, så pumper hjertet fortere for å prøve å holde blodstrømmen i gang. Hvis noen får for lite oksygen i lungene, gjør kroppen at vedkommende puster fortere (raskere respirasjonsfrekvens) for å få i seg mer luft.

Farmakokinetikken utvikles i takt med barnets utvikling. Ved fødsel er det mange kroppsfunksjoner som ikke er utviklet fullt ut. Frem til barn er et halvt år, har de en lavere andel kroppsfett enn voksne. Det fører til at fordelingen av fettløselige midler blir dårligere, og plasmakonsentrasjonen høyere. For å kompensere dette, må barn få lavere doser, og ikke like ofte (Norlén & Lindström, 2014, s. 84 og 86).

3.0 METODE

I metoddelen vil vi ta for oss valg av metode, søkeprosess, utvelgelsesprosess og forskningsetikk. Kapitlet vil derfor omhandle hvordan vi kom fram til valgte artikler, søkeord, anvendte databaser, kritiske vurderinger, kvalitetssikring og etiske utfordringer ved oppgaveskrivingen.

Metoden er et redskap som brukes for å fremskaffe eller etterprøve kunnskap (Dalland, 2017, s. 111). Det blir brukt for å samle inn data og forteller oss hvordan den skal kategoriseres, analyseres og tolkes (Rienecker & Jørgensen, 2007, s. 249; Støren, 2013, s. 37).

3.1 Metodevalg

Ifølge retningslinjene for faget kan bacheloroppgaven enten være en litteraturstudie eller forskningsstudie (Høyskolen i Oslo og Akershus, 2018). Vi valgte å skrive en litteraturstudie. Det er en studie som brukes for å skaffe seg oversikt og systematisere kunnskap av et valgt tema. Systematisering av kunnskap betyr at man søker, samler, vurderer og sammenfatter den for å oppnå et høyere teoretisk nivå (Støren, 2013, s. 17). Vi vil med andre ord ikke kunngjøre ny forskning, men derimot bruke eksisterende kunnskap fra databaser, fagbøker og andre relevante kunnskapskilder for å belyse oppgavens problemstilling.

3.2 Søkeprosess

Litteratursøket etter forskningsartikler ble utført gjennom både systematiske og usystematiske søk. Begge søkemetodene vil bli presentert under punktene 3.2.1 og 3.2.2.

3.2.1 Systematisk søk

Vi har brukt rammeverket PICO både før og under søkene for å strukturere og spisse temaet vårt. PICO er et hjelpemiddel for å dele opp og strukturere temaet på en fordelaktig måte.

P: Patient/Problem: Hvilken type pasient eller pasientgruppe gjelder spørsmålet?

I: Intervention: Hvilket tiltak eller hvilken intervensjon ønsker vi å vurdere?

C: Comparison: Skal det tiltaket vi satte opp over, sammenlignes med et annet?

O: Outcome: Hvilket utfall eller endepunkter er vi interessert i? Hva er det med dette tiltaket vi ønsker å vurdere eller oppnå? (Nordtvedt, Jamtvedt & Graverholt, 2012, s. 33).

Ved hjelp av et PICO-skjema på norsk kunne vi med databasen SweMed+ finne de egnede "MeSh" (Medical Subject Headlings) termene på engelsk. Disse termene er standardiserte og brukes blant annet i Medline, PubMed, Cochrane Library, PsycArticles med flere (Høyskolen i Oslo og Akershus, 2018).

Søkeordene vi valgte å sette inn i vårt PICO-skjema ble:

P: Child, children, seizures, seizures febrile, convulsions

I: Diazepam

C: Midazolam

O: Treatment outcome

Kombinasjonsordene 'OR' og 'AND' ble deretter brukt for å kunne utvide og spisse søket mot vår problemstilling. Dette ble gjort på følgende måte:

Child OR children

AND

seizures OR seizures febrile OR convulsions

AND

diazepam

AND

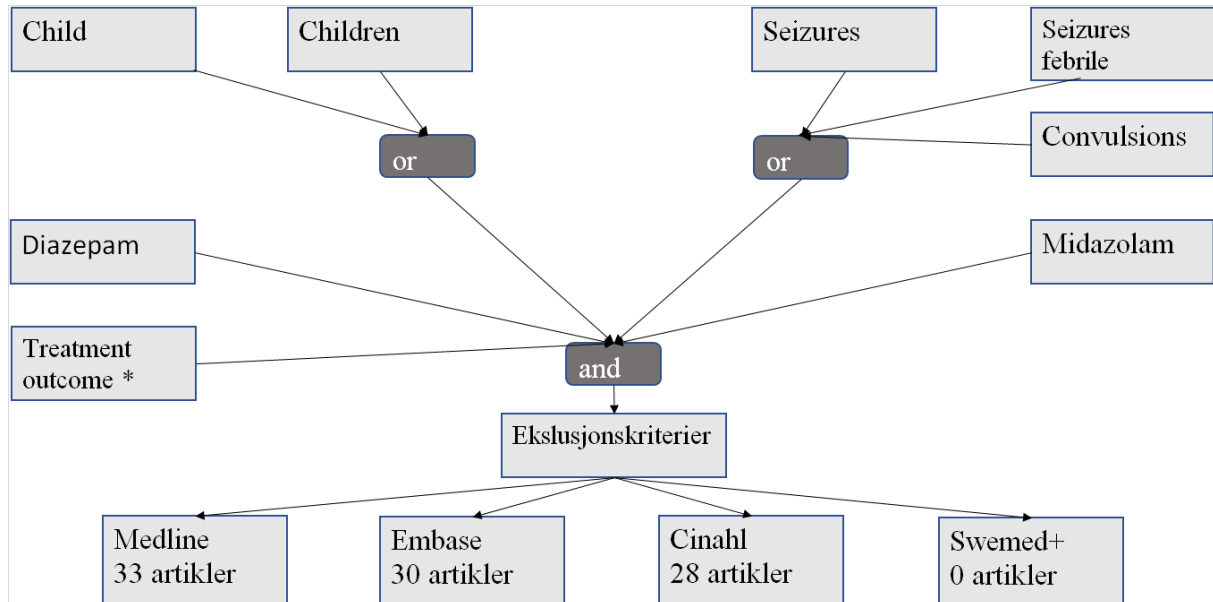
midazolam

AND

treatment outcome

Disse søkene ble gjennomført i databasene Medline, Embase, Cinahl og Swemed+. I databasen Cinahl brukes egne Cinahl Headings, framfor MeSh termer. Termene brukt i denne oppgaven overlappet hverandre. Søkemotorene ble valgt på grunnlag av hva Læringscenter og

Bibliotek på Oslo Metropolitan - Storbyuniversitetet anbefaler gjennom sine fagressurssider for vårt studium. Embase ble i tillegg benyttet ettersom den er spesielt sterk på farmakologi.



Figur 3.1 Oversikt over det systematiske litteratursøket

* Treatment outcome ble ikke benyttet i Medline grunnet få treff.

Til sammen ga de systematiske søkene oss 91 artikler. Av disse ble abstract på 43 artikler lest ut ifra overskrift på artiklene og antatt relevans til vår problemstilling. 8 artikler ble deretter lest og vurdert i fulltekst.

3.2.2 Usystematisk søk

De usystematiske søkene ble gjennomført ved å søke opp artikler det ble referert til i de systematiske søkenes litteraturlister. I tillegg ble det gjennomført frøsøk i databasene Medline og Cochrane Library. Cochrane Library ble valgt fordi den blir spesielt dratt fram av Læringscenter og Bibliotek for å være god på oversikter i fulltekst.

Formulering av frisøkene ble påvirket av nøkkelord fra PICO-skjemaet og temaet for oppgaven. De lyder:

- Prehospital use of midazolam and diazepam

- Comparison of midazolam and diazepam seizure
- Comparison of midazolam “acute seizures”
- Treatment of acute seizures in children

3.2.3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

For å stille krav til litteraturen og spisse søket ytterligere bestemte vi oss for at alle artiklene skulle stå på dansk, engelsk, norsk eller svensk, ikke være med enn 15 år gamle og bli sett på som relevante for vår problemstilling. Vi inkluderte RCT - og oversiktsartikler som ble gjennomført prehospitalt eller inhospitalt. Undersøkelser som inkluderte pasienter over 18 år eller hadde under 80 deltakere ble ekskludert.

3.3 Utvelgelsesprosess

Vi satt igjen med et stort antall artikler etter at søkeprosessen var ferdig. Vi vurderte artiklene etter holdbarhet, relevans opp mot problemstillingen og hvilke/hvilket tidsskrift det var utgitt i. Fem RCT og to oversiktsartikler ble valgt ut. Herav ble tre RCT og de to oversiktsartiklene valgt fra det systematiske søket, mens to RCT ble valgt fra det usystematiske søket.

| | |
|---------------------|---|
| Artikkel 1 | |
| Tittel | Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children |
| Forfattere | Mahmoud Reza Ashrafi, Nahid Khosroshahi, Parviz Karimi, Reza Azizi Malamiri,, Behrouz Bavarian, Anoushiravan Vakili Zarch, Mehdi Mirzaei og Farshid Kompani |
| Publiseringsår | 2010 |
| Tidsskrift | European Journal of Paediatric neurology |
| Land | Iran |
| Hensikt med studiet | Å evaluere virkninger og bivirkninger til buccal midazolam hos barn med forlengede anfall, og sammenligne med rektal diazepam |
| Metode | Kvantitativ studie, RCT |

| | |
|------------------------|---|
| Utvalg / Populasjon | 98 pasienter, hvorav 58 var menn og 40 var kvinner. Aldersgruppen er fra under 1 år – 12 år |
| Hovedfunn / Resultater | Alle (49/49) pasientene var under kontroll i løpet av fem minutter i midazolam gruppen, mens (40/49) var under kontroll i diazepam gruppen. |
| Kvalitetsvurdering | Middels |
| Etikk | Studiet var ikke blindet. Placebo ble ikke gitt. |

| | |
|------------------------|--|
| Artikkel 2 | |
| Tittel | Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children |
| Forfattere | Ali Akbar Momen, Reza Azizi Malamiri, Ali Nikkhah, Maryam Jafari, Abbas Fayezi, Kouros Riahhi og Elham Maraghi |
| Publiseringsår | 2015 |
| Tidsskrift | European Journal of Paediatric neurology |
| Land | Iran |
| Hensikt med studiet | Evaluere effekten og tryggheten av intramuskulær midazolam i å kontrollere kramper fra status epilepticus ved å sammenligne med rektal diazepam |
| Metode | Kvantitativ studie, RCT |
| Utvalg / Populasjon | Totalt 100 barn, 50 i hver gruppe. |
| Hovedfunn / Resultater | Ikke noe forskjell i effekten til stoffene. Ved bruk av midazolam lykkes dette i 48/50 tilfeller, mens i diazepam gruppa lykkes dette i 47/50 tilfeller. Administrasjonstiden fra ankomst på sykehuset til medikamentet midazolam ble gitt intramuskulært var betraktelig kortere enn ved rektal diazepam. Ingen alvorlige bivirkninger ved gruppene. |
| Kvalitetsvurdering | Relevant og god |
| Etikk | Godkjent av 'The ethical board committees of the medical centers' og Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. |

| | |
|------------------------|--|
| Artikkel 3 | |
| Tittel | Comparison of Buccal Midazolam With Rectal Diazepam in the Treatment of Prolonged Seizures in Ugandan Children: A Randomized Clinical Trial |
| Forfattere | Arthur Mpimbaza, Grace Ndeezi, Sarah Staedke, Philip J. Rosenthal og Justus Byarugaba |
| Publiseringsår | 2008 |
| Tidsskrift | Clinical Pediatrics |
| Land | Uganda |
| Hensikt med studiet | Sammenligne effekten og sikkerheten til buccal midazolam i forhold til rektal diazepam i behandling av krampeanfall |
| Metode | Kvantitativ studie, RCT |
| Utvalg / Populasjon | 43 barn, fra 2 mnd – 12 år |
| Hovedfunn / Resultater | 125/165 i Midazolam ble anfallsfrie i løpet av 10 minutter, mens 114/165 i diazepam. Buccal midazolam er like trygt som rektal diazepam, og mer effektivt. |
| Kvalitetsvurdering | God |
| Etikk | Informert samtykke ble fraveket, men det ble etterfulgt med skriftlig samtykke så snart det var praktisk mulig etter krampeanfallets behandling. |

| | |
|---------------------|---|
| Artikkel 4 | |
| Tittel | Intravenous Diazepam, Midazolam and Lorazepam in Acute Seizure Control |
| Forfattere | Geeta Gathwala, Mayank Goel, Jagjit Singh og Kundan Mittal |
| Publiseringsår | 2011 |
| Tidsskrift | Indian Journal of pediatrics |
| Land | India |
| Hensikt med studiet | Evaluere tryggheten og effektiviteten til benzodiazepinene diazepam, midazolam og lorazepam ved kontrollering av akutte krampeanfall. |
| Metode | Kvantitativ studie, RCT |

| | |
|---------------------------|--|
| Utvalg / Populasjon | 120 barn, fra 6 mnd – 14 år |
| Hovedfunn / Resultater | Signifikant høyere antall ukontrollerte kramper hos deltagerne i diazepamgruppen (11/40) enn i midazolamgruppen (4/40) ved første anfall. Dette studiet registrerte også antall deltakere som fikk sitt 2. Anfall. Her var diazepam- og midazolamgruppa sammenlignbare. Diazepamgruppa hadde 3/40 deltakere, mens midazolamgruppa hadde 1/40. Har valgt å ikke ta med resultatene til Lorazepam, da dette ikke er relevant for vår oppgave. |
| Kvalitetsvurdering | Middels |
| Etikk | Godkjent av 'the Institution Board of Studies' |

| | |
|---------------------------|---|
| Artikkel 5 | |
| Tittel | Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: A randomized controlled trial |
| Forfattere | Bibek Talukdar & Biswaroop Chakrabarty |
| Publiseringsår | 2009 |
| Tidsskrift | Brain and development, Talukdar & Chakrabarty. Cochrane-usy. |
| Land | India |
| Hensikt med studiet | Sammenligne effekten av buccal midazolam med intravenøs diazepam ved kontrollering av kramper. |
| Metode | Kvantitativ studie, RCT |
| Utvalg / Populasjon | 120 barn, 82 gutter og 38 jenter |
| Hovedfunn / Resultater | Det ble kontrollert 51/60 midazolam-gruppen og 56/60 i diazepam-gruppen |
| Kvalitetsvurdering | Middels |
| Etikk | Godkjent av sykehusutvalget (hospital review committee) |

| | |
|------------------------|---|
| Artikkel 6 | |
| Tittel | Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: A Meta-analysis |
| Forfattere | Jason McMullan, Comilla Sasson, Arthur Pancioli og Robert Silbergleit |
| Publiseringsår | 2010 |
| Tidsskrift | Academic emergency medicine |
| Land | USA |
| Hensikt med studiet | Finne ut om nonintravenøs midazolam er like effektivt som diazepam uansett administrasjonsmåte. Studien ser på status epilepticus hos barn og voksne. Respiratoriske utfordringer ble undersøkt |
| Metode | Kvantitativ studie |
| Utvalg / Populasjon | 774 pasienter. I 5 studier var det kun barn. I den 6. var den eldste 22 år |
| Hovedfunn / Resultater | Midazolam var overlegen over diazepam i forhold til krampestopp i de sammenslåtte analysene. Tre studier på totalt 146 deltakere sammenlignet intramuskulær eller intranasal midazolam med intravenøs diazepam. Det var ingen merkbar forskjell mellom ikke-intravenøs midazolam og i.v diazepam ved oppnåelse av krampestopp De tre andre studiene på totalt 628 deltakere sammenlignet rektal diazepam med buccal midazolam. Her er buccal midazolam mer suksessfullt til å oppnå krampestopp. Totalt sett i de tre studiene var det 108/314 av deltakerne fra midazolamgruppa som ikke fikk stoppet krampene innen satt tid. Fra diazepamgruppa var det 167/314 av deltakerne. |
| Kvalitetsvurdering | God |
| Etikk | Ikke omtalt i artikkelen |

| | |
|------------|--|
| Artikkel 7 | |
| Tittel | Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis |

| | |
|------------------------|---|
| Forfattere | Francesco Brigo, Raffaele Nardone, Frediano Tezzon og Eugen Trinka |
| Publiseringsår | 2015 |
| Tidsskrift | Epilepsy & Behavior |
| Land | Italia, Australia |
| Hensikt med studiet | Undersøke om nonintravenøs (non-i.v) midazolam er like effektivt og trygt som intravenøs eller rektal diazepam ved kupering av status epilepticus hos barn |
| Metode | Kvantitativ studie |
| Utvalg / Populasjon | 1933 anfall hos 1602 pasienter. Alle unntatt én omhandler barn. |
| Hovedfunn / Resultater | Ikke signifikant forskjell mellom midazolam og diazepam. Non-iv midazolam er like effektivt og trygt som i.v og rektal diazepam ved kupering av status epilepticus. |
| Kvalitetsvurdering | Relevant og god |
| Etikk | Ikke omtalt i artikkelen |

3.3.1 Kildekritikk

I våre søk etter forskningslitteratur har vi benyttet oss av internett som kilde. Det er en kilde det er viktig å være kritisk til ettersom det er stor variasjon hva angår troverdighet og kvalitet. I boken "Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter: Den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving" lister Thidemann opp ulike elektroniske databaser som anbefales å gjøre søk i for helsefag (2015, s. 85). Vi har derfor valgt å benytte oss av disse databasene og anser disse som pålitelig og troverdig. I tillegg oppfordrer de systematiske oversiktsartiklene og bibliotekarene på skolen å benytte disse databasene, noe vi anser som et styrketegn. Dalland forteller i boken "Metode og oppgaveskriving" at bibliotekarer er sentrale ressurser for studenter under oppgaveskriving (2017, s. 150). Artiklene har blitt kvalitetssikret gjennom å bruke sjekklister for RCT og oversiktsartikler fra Folkehelseinstituttet (Folkehelseinstituttet, 2014).

Vi har i våre artikler satt spørsmålstegn ved hvor gamle artiklene var, hvor mange deltakere som skulle være innrullert og hvorvidt den var utført prehospitalt. Tatt i betraktning at forskning er ferskvare, kan 15 år virke å være lenge i denne sammenhengen. Vi valgte allikevel å sette grensen nettopp her ettersom vi ville ha et større utvalg artikler å velge mellom, samt at medikamentene er de samme og ble brukt på samme måte for 15 år siden som i dag. Det er ønskelig å ha et stort utvalg deltakere for å underbygge resultatene man kommer fram til i enhver undersøkelse. Grunnet mangel på gode, store enkeltstudier på emnet ble 80 deltakere satt som et minimumskrav. Inhospitaler undersøkelser ble inkludert ettersom prosedyren ikke krever spesielt utstyr eller ressurser, og vil derfor utføres på samme måte både innenfor og utenfor sykehus.

3.4 Ethiske overveielser

Når man skal forske og skrive en oppgave er det ulike etiske utfordringer vi må være klare over. Forskningsetikk er en del av etikken hvor samfunnets normer og verdier må bedømmes. Alle sidene ved forskningen må vurderes, og personvernet må ivaretas (Dalland, 2017, s. 236). Verdens legeförening har utarbeidet Helsinkideklarasjonen. Det er en samling etiske prinsipper som omhandler medisinsk forskning på mennesker. Punktene 19 og 20 i samlingen tar for seg sårbare grupper og enkeltpersoner, og forteller at disse menneskene kan ha en økt sannsynlighet for å bli urettmessig behandlet eller bli påført ytterligere skade. Derfor skal medisinsk forskning kun gjennomføres dersom det er en respons på helsebehov eller prioriteringer i denne gruppen, og forskningen ikke kan utføres i en ikke-sårbar gruppe. Det fremheves at gruppen bør ha fordel av den kunnskap, praksis eller de tiltak som kommer ut av forskningen (Legeföreningen, 2013). Innenfor forskningsetikken er ivaretagelse av involverte i studien og mottatt informasjon viktige sider. Ifølge NSD (Norsk Senter for Forskningsdata) er et samtykke til forskning kun gyldig hvis det er frivillig, uttrykkelig og informert (Dalland, 2017, s. 240).

I våre artikler har foreldre blitt spurt om deres barn kunne være med, for så å få mer informasjon om forskningsprosjektet i etterkant av behandlingen. Artiklene har forklart at dette skyldes at helsepersonellet er pålagt å gi behandling til pasienten raskest mulig, og at informasjonen rundt forskningsprosjektet ikke kan gå utover denne behandlingen. Det ville i

så fall stride mot helseforskningsloven kapittel 2 § 5 som omhandler forsvarlighet. "Medisinsk og helsefaglig forskning skal organiseres og utøves forsvarlig." Loven forteller videre: "Forskning skal ivareta etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskapelige og personvernmessige forhold" (Helseforskningsloven, 2008, § 5). Artiklene vi har brukt har anonymiserte personopplysninger og beholdt taushetsplikten. Helseforskningsloven kapittel 2 § 7 som omhandler taushetsplikt forteller: "Enhver som får tilgang til helseopplysninger og andre personopplysninger som blir behandlet i et forskningsprosjekt skal hindre at andre får adgang eller kjennskap til opplysningene" (Helseforskningsloven, 2008, § 7). Vi anser oppgaven vår som etisk forsvarlig ettersom artiklene våre er utgitt i anerkjente tidsskrifter, personvern er ivaretatt og alle artiklene er vurdert av etiske instanser før utgivelse.

I helsepersonelloven § 7 som omhandler øyeblikkelig hjelp, står det følgende: "Helsepersonell skal straks gi den helsehjelp de evner når det må antas at hjelpen er påtrengende nødvendig" (2011). Man er med andre ord pålagt å hjelpe etter beste evne så raskt som mulig. Kramper hos barn er som tidligere nevnt en potensiell livstruende tilstand og betegnes som at hjelpen er påtrengende nødvendig. Helsepersonell plikter derfor til å lære seg de ulike prosedyrene som blir benyttet i et forskningsprosjekt godt, slik at barnets helse blir ivaretatt og de kan gi den helsehjelp de evner. Man vil i tillegg bidra til at resultatene blir så nøyaktige som mulig ettersom feilmarginer, personlige feil og forsinkelser minskes.

4.0 RESULTAT

I resultatkapittelet skal resultatene fra det innsamlede datamaterialet framstilles, uten at det foretas vurderinger og tolkninger. I litteraturstudier vil dette si en tematisk presentasjon av resultater/funn fra forskningsartiklene (Thidemann, 2015, s. 106 og 108). I dette kapittelet presenteres resultatene som omhandler utfallsmålene effekt og bivirkninger av medikamentene diazepam og midazolam fra forskningsartiklene. Fem av syv artikler har sett på effekten til legemidlene innenfor gitte utfallsmål. Medikamentenes bivirkninger ble vurdert av fem artikler.

4.1 Effekt

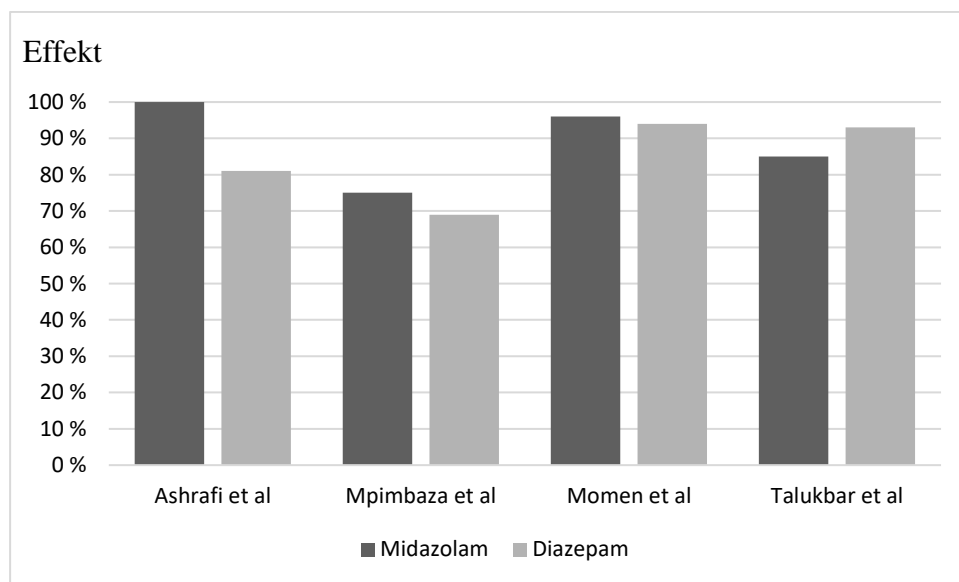
I denne delen av oppgaven vil vi presentere resultatene som tar for seg effekten av medikamentene. Vi vil se på antall pasienter som ble anfallsfrie innen satt frist for de ulike medikamentene, uavhengig av administreringsmåte.

I studien til Ashrafi et al. (2010) ble behandlingen sett på som vellykket dersom all motorisk aktivitet ble stanset i løpet av fem minutter uten respiratorisk depresjon og uten tilbakevending av anfallet i løpet av 60 min. Alle (49/49) pasientene var under kontroll i løpet av fem minutter i midazolamgruppen, mens (40/49) var under kontroll i diazepamgruppen.

Artikkelen til Mpimbaza et al. (2008) satte opphør av synlig motorisk aktivitet innen 10 minutter fra administrasjon av legemidlet, og ingen tilbakevendende kramper som suksesskriterium. 125/165 av pasientene som fikk midazolam ble anfallsfrie, mens 114/165 av barna som fikk diazepam.

Resultatene til Momen et al. (2015) og oversiktsartikkelen fra Brigo et al. (2015) forteller at det ikke er forskjell i effekten til stoffene. I RCT artikkelen ble behandlingen sett på som vellykket dersom anfallet ble stanset før gånge 10 minutter og ingen tilbakevendelse innen 60 min. Ved bruk av midazolam lykkes dette i 48/50 tilfeller, mens i diazepam gruppa lykkes dette i 47/50 tilfeller. I oversiktsartikkelen, som inkluderte 19 studier hvor 17 kun fokuserte på barn, blir det presentert resultater om at det ikke var noen signifikant forskjell mellom

midazolam og diazepam og at begge stoffene var effektive krampestillende legemidler, uten at dette ble utdypet ved hjelp av tall. I RCT studien til Talukdar & Chakrabarty (2009) var suksesskriteriet stans av all motorisk aktivitet innen fem minutter. 51/60 responderte i midazolamgruppen, mens 56/60 i diazepamgruppen.



Tabell 4.1 Resultatene fra forskningsartiklene angående effekt. Grafene viser antall pasienter som ble registrert anfallsfrie innenfor gitt utfallsmål, oppgitt i prosent

4.2 Bivirkninger

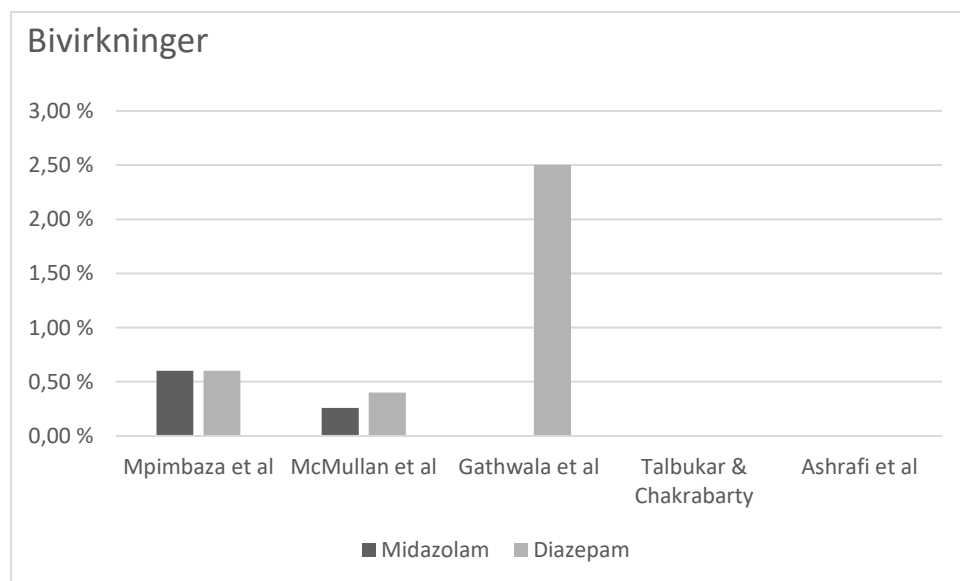
I dette avsnittet vil vi presentere de uønskede virkningene som medikamentene hadde på pasientene. Bivirkninger blir definert ulikt i artiklene, og det ble foretatt ulike målinger for å stadfeste disse. Målingene inkluderte blodtrykk, respirasjonsrate, oksygensaturasjon, puls og bevissthetsvurdering.

I Mpimbaza et al. (2008) ble respirasjonsdepresjon vurdert som utgangsmål for bivirkninger. Det ble vurdert ved synkende saturasjon til under 92% eller nedsatt pustearbeid som trengte assistert ventilering med maske og bag. 4 av 330 barn fikk symptomer på respirasjonsdepresjon. Dette utgjorde 1,2 %, og fordelingen var lik i begge gruppene (to pasienter i hver). Oversiktsartikkelen McMullan et al. (2009) konkluderer med at det ikke er noen åpenbar forskjell mellom de ulike medikamentene. Av 750 barn i fem ulike studier ble

det rapportert om fem tilfeller som krevde maske og bag ventilering eller intubasjon grunnet respirasjonsdepresjon. Av disse fem pasientene var tre i diazepamgruppen, mens to var i midazolamgruppen.

Gathwala et al. (2011) vurderte pasientenes puls, respirasjonsrate, blodtrykk, pulstrykk og våkenhetsgrad etter gitt medikament, og observerte barna i 12 timer etter anfallet. 18/40 barn ble vurdert som somnolente og 1/40 til å ha apné/respirasjonsdepresjon etter å ha fått diazepam intravenøst. 3/40 ble vurdert som somnolent, mens ingen fikk tegn på respirasjonsdepresjon etter å ha fått midazolam.

Talukdar & Chakrabarty (2009) vurderte respirasjonsrate, puls og blodtrykk på pasientene som ankom sykehusene rett før medikamentene ble administrert, og etter 5 og 10 minutter. Ashrafi et al. (2010) vurderte de samme målene før medikamentadministrering og etter 10 minutter. Ingen av studiene melder om noe funn.



Tabell 4.2 Resultatene fra forskningsartiklene angående bivirkninger. Grafene viser alvorlige registrerte bivirkninger hos pasientene, oppgitt i prosent

5.0 DISKUSJON

I dette delkapittelet vil vi diskutere problemstillingen ved å benytte oss av resultater og funn som er presentert i forrige kapittel, samt annen litteratur. Vi vil ta utgangspunkt i de definerte utfallsmålene. I tillegg diskuteres etiske utfordringer, styrker og svakheter ved vår oppgave.

Vår problemstilling i denne oppgaven er: "*Hvordan egner midazolam og diazepam seg som prehospital behandling av krampeanfall hos barn?*"

5.1 Effekt

Resultatene vi har funnet er ikke entydige når det kommer til effekten til medikamentet. Artiklene til Ashrafi et al. (2010) og Mpimbaza et al. (2008) tyder på at ved å administrere midazolam framfor diazepam vil man oppnå en høyere suksessrate i å kontrollere anfallene. Ashrafi et al. (2010) forteller at ved bruk av buccal midazolam hadde de kontroll på krampene i snitt raskere enn ved rektal diazepam, målt i tid fra medikamentet ble administrert til stans av motorisk aktivitet. Det presiseres at i løpet av satt utfallsmål på 10 minutter var det tilnærmet like resultater av de to krampestillende legemidlene. Begge studiene konkluderer med at forskjellene i resultatene er såpass små at man ikke kan dra noen slutning ut fra artiklene om midazolam er mer effektivt.

At det ikke er noe utpreget forskjell på medikamentene står i samsvar med funnene som blir presentert i RCT artikkelen til Momen et al. (2015) og oversiktsartikkelen til Brigo et al. (2015). Momen et al. (2015) peker på at begge medikamentene virket effektivt og stanset krampene på 90 % av barna i løpet av utfallsmålet på 10 minutter. Brigo et al. (2015) sammenliknet totalt 19 studier som inkluderte 1933 anfall hos totalt 1602 pasienter. Artikkelen konkluderer med at ikke - intravenøs midazolam er like effektivt som intravenøs og rektal diazepam til behandling av status epilepticus. Forfatterne av studien legger til at buccal midazolam er mer effektivt enn rektal diazepam, men det er uklart om dette gjelder antall pasienter som ble anfallsfrie, eller tiden det tok fra medikamentet ble administrert til anfallsstopp.

Resultatene som blir presentert av Talukdar & Chakrabarty er derimot ikke enstemmige med disse funnene. Her ble flere pasienter som mottok intravenøs behandling med diazepam anfallsfrie, enn de som mottok buccal behandling med midazolam. Det var i tillegg forskjell på hvor lang tid det tok fra medikamentet ble administrert til stans av motorisk aktivitet hos barna (2009). Intravenøs diazepam var raskere, noe som kan forklares med at virkemiddelet blir ført rett inn i blodbanen, mens buccal midazolam bruker lengre tid på å bli absorbert gjennom slimhinner i munnen og deretter inn i blodomløpet (Nordeng & Spigset, 2014, s. 31).

En mulig forklaring på at de ulike artiklene har forskjellige resultater og funn kan være at det ikke er administrert lik dose og at tiden som ble satt for om medikamentet hadde effekt eller ikke varierer mellom artiklene. Ettersom artiklene har valgt å sammenligne ulike varianter av administrasjonsmåter er det på grunn av dets biotilgjengelighet naturlig at dosene som er gitt varierer (Nordeng & Spigset, 2014, s. 59). Av totalt tre studier ga den første 0,2 mg/kg midazolam buccalt, mens studie nr. 2 ga 0,3 - 0,5 mg/kg og den siste 0,5 mg/kg (Talukdar & Chakrabarty, 2009; Ashrafi et al., 2010; Mpimbaza et al., 2008). Rektal administrering av diazepam ble administrert ved 0,5 mg/kg i alle tre studiene (Mpimbaza et al., 2008; Ashrafi et al., 2010; Momen et al., 2015). Det er samme dosering som blir brukt av ambulansetjenesten i Oslo og Akershus (MOM, OUS, 2016, s. 154). To av fem RCT artikler brukte stopp av all motorisk aktivitet innen fem minutter som utfallsmål, mens de tre andre brukte 10 minutter. Om barna hadde tilbakefall med nye kramper i løpet av en time ble vurdert av tre av artiklene, mens en annen ga to doser istedenfor kun initialdosen slik de andre har gjort.

5.2 Bivirkninger

I dette underkapittelet diskuteres de uønskede virkningene som oppstår fra medikamentene. Bivirkninger kan være milde, alvorlige, kortvarige, langvarige og avhenger av medikamentet, dosen, styrken, mengden og mennesket som individ (Felleskatalogen, 2018).

De mest fryktede bivirkningene man forbinder med bruk av legemiddelgruppen benzodiazepiner er respirasjonsdepresjon og luftveisobstruksjoner (McMullan et al., 2010, s. 576). Resultatene i samtlige artikler viser kun at et fåtall pasienter fikk respirasjonsdepresjon, mens det ikke ble meldt om luftveisobstruksjoner hos noen pasienter. I studiene som har sett

på respirasjonsdepresjon er det konsensus om at bruk av midazolam og diazepam som krampestillende ikke utgjør en betydelig risiko. I artiklene til Ashrafi et al. (2010) og Mpimbaza et al. (2008), diskuteres det hvor god plasmakonsentrasjon rektal administrering av diazepam gir. De uttrykker bekymring vedrørende behovet for repeterende doser, og om det kan føre til opphopning av stoffet i fettvev og gi respirasjonsdepresjon. Resultatene fra nevnte og andre artikler som involverer rektal administrering av diazepam, kan tyde på at dette ikke er tilfellet. Stoffet og administreringsmåten har ikke signifikant større påvisning av bivirkningen.

I studien til Talukdar & Chakrabarty (2009), ble det målt puls, respirasjonsrate og blodtrykk ved 0 minutter, 5 minutter og 10 minutter. Det ble ikke gjort noen funn ved tidsmarkeringene. I RCT-studien til Gathwala et al. (2011) ble det i tillegg til pasientenes puls, respirasjonsrate og blodtrykk, målt pulstrykk og våkenhetsgrad etter at legemidlet blir administrert. Målingene som er like for studiene er samstemte i at det ikke er funn. Derimot forteller Gathwala et al. at 1/40 midazolampasienter hadde oppkast, mot 3/40 i diazepamgruppen.

Som beskrevet i teoridelen, er benzodiazepiner en sentraldempende legemiddelgruppe. Somnolens (sløvhet) er derfor en vanlig bivirkning til midazolam og diazepam (Norsk Helseinformatikk, 2018). Krampeanfallet er i tillegg en energikrevende handling i seg selv og kan føre til tretthet og sløvhet hos pasienten. Gathwala et al. (2011) viser til at de hadde deltagere som ble somnolente, 18/40 av pasientene som fikk diazepam intravenøst og 3/40 som fikk midazolam ble registrert innenfor målene som ble satt for studien. Bivirkningen somnolens er ikke nevnt i de andre artiklene. Vi vet ikke hvorfor dette er tilfellet, men antar at det skyldes at det er en vanlig bivirkning som sjeldent er alvorlig.

Ambulansepersonell skal ifølge MOM innlandet alltid sjekke energibehovet til pasienter etter et krampeanfallet, dette gjøres ved å måle blodsukker. Dersom han/hun har blodsukker under 3 mmol/L blir pasienten betegnet som hypoglykemisk og trenger umiddelbart tiltak (MOM, SI, 2016, s. 155). Prosedyren for ambulansetjenesten i Innlandet er å gi glukose (sukker) 500 mg/ml injeksjonsvæske. Medikamentet gis intravenøst, blandet med eller etterfulgt av Ringer Acetat (saltvann). Dosering er 5 ml pr 10 kg kroppsvekt, altså 2500 mg. Ved behov kan det

gjentas en gang (MOM, SI, 2016, s. 192). Ifølge MOM Innlandet er blodtrykksfall også en vanlig bivirkning (2016, s. 191). Denne blir ikke omtalt i forskningsartiklene.

Så lenge pasientene får administrert riktig dose i forhold til vekt, kan det tyde på at midazolam og diazepam er trygt å bruke. I forskningsartiklene vi har presentert, virker det ikke å være et stort fokus på bivirkningene til diazepam og midazolam. Mangelen på resultater og funn kan være en forklaring på dette. I tilfellene hvor alvorlig bivirkninger som respirasjonsdepresjon har oppstått, har det vært deltagere fra begge medikamentgruppene som har blitt utsatt.

5.3 Er midazolam et bedre alternativ enn diazepam?

Det beste alternativet er i denne oppgaven definert som en kombinasjon av legemidlets effekt og registrerte bivirkninger. Det har vi gjort ved å se på om legemidlet kuperte krampeanfallet innenfor gitt utfallstid for studien, og hvor mange og alvorlige bivirkninger var.

Utsagnet "tid er hjerne" er like relevant for behandling av status epilepticus som for slag, ettersom totaltiden av anfallet er av avgjørende betydning for utfallet til pasienten (Brigo et al., 2015, s. 332). Ifølge McMullan et al. kan eksperimentelle forsøk på dyr tyde på at effekten til et krampestillende legemiddel raskt minker jo lenger tid det går mellom starten på anfallet og administrasjon av legemiddelet. Dersom anfallet ikke termineres raskt, vil det være et eskalerende behov av dosen med benzodiazepiner, og anfallet vil til slutt bli utfordrende å stanse kun ved bruk av krampestillende midler (2010, s. 576).

Med utgangspunkt i påstandene over har vi sett på hvor lang tid det tok å administrere legemidlene på sykehuset.

I studien til Momen et al. ble rektal behandling med diazepam vurdert opp mot buccal behandling med midazolam. Begge variantene hadde mediantid for administrasjon på 65 sekunder (2015, s. 152). Talukdar & Chakrabarty så på intravenøs behandling med diazepam, og vurderte den opp mot buccal behandling med midazolam. De fant ut at gjennomsnittstiden på intravenøs behandling var 124 sekunder, mens den buccale behandling tok i snitt 58 sekunder (2009, s. 747).

Oversiktsartiklene til Brigo et al. og McMullan et al. har sammenlignet ulike administrasjonsmåter og satt disse opp mot hverandre. Grunnet manglende data og ulike måleenheter for rapportering av tidsverdier (gjennomsnitt, median, standardavvik) ble kun 6 studier inkludert av Brigo et al. Disse vurderte gjennomsnitt og standardavvik, og kom fram til at gjennomsnittsforskjellen mellom studiene lå på 3,56 minutter. Omgjort til sekunder gir det et gjennomsnitt på 127 sekunder for midazolam og 300 sekunder for diazepam (2015, s. 329, 334). McMullan et al. viser til liknende resultater i sin analyse av fem studier. Gjennomsnittstiden for midazolam var 112 sekunder, mens det tok 219 sekunder for diazepamgruppen (2010, s. 579).

Tallene som blir presentert i de to oversiktsartiklene forteller at midazolam virker å være raskere og administrere enn diazepam. Vi stiller spørsmål ved dette funnet, da det kun er diazepam som blir administrert via intravenøs tilgang. Dette er en prosedyre som er kjent for å være mer tidkrevende enn de andre metodene. Studien til Momen et al. er den eneste av våre utvalgte artikler som ikke involverer intravenøs tilgang og har sett på hvor lang tid det tok å administrere legemidlene. De konkluderer med at begge administrasjonsmåtene er effektive dersom de er innøvde av personalet (2015, s. 152-153).

Legemiddelet framstår ifølge forskningsartiklene å være minst like effektivt og trygt som diazepam. Ifølge meta-analysen utført av Brigo et al., framstår ikke-intravenøs behandling med midazolam like effektivt og trygt som rektal og intravenøs behandling med diazepam. De legger til at det i snitt tok kortere tid fra ankomst sykehus til administrering og anfallsstopp, men at dette ikke nødvendigvis betydde høyere anfallskontroll (2015, s. 335). Disse påstandene støttes av både Ashrafi et al. (2010) og Mpimbaza et al. (2008). De fremhever at midazolam virker å ha bedre krampestillende effekt mot tilbakevendende anfall sett over en lengre periode.

Gathwala et al. har vurdert legemidlene opp mot hverandre ved å sammenligne effekten og bivirkninger ved hjelp av kun intravenøs behandling. Medikamentene blir dermed likestilt og kan ikke vurderes ut ifra fordeler som administrasjonsmåte, økonomi eller tilgjengelighet. De konkluderer med at legemidlene er like effektive, men at bivirkningen somnolens forekommer hyppig med diazepam (2011, s. 332). Andre artikler som har sett på bivirkninger deler ikke

dette funnet, men fremhever i stedet at både midazolam og diazepam er trygt å bruke (Talukdar & Chakrabarty, 2009; McMullan et al., 2010; Mpimbaza et al., 2008; Ashrafi et al., 2015).

Ved å se på resultatene vi har presentert i denne besvarelsen kan det tyde på at både midazolam og diazepam kan bidra til god prehospitaal behandling av krampeanfoll hos barn. Begge medikamentene framstår effektive, med få bivirkninger.

Den store forskjellen på medikamentene virker å være hvordan de kan administreres. Alle forskningsartiklene presiserer at det kan være utfordrende å lage en intravenøs tilgang hos små barn under et krampeanfoll. Dette blir sagt på bakgrunn av hva som blir gjort på under trygge og gode lysforhold på sykehus. Denne oppgaven blir skrevet med tanke på hva som er mest gunstig i den prehospitale hverdagen. Der har vi selv erfart at forholdene ikke alltid er helt optimale med tanke på lysforhold, temperatur og publikum. Administrering gjennom en intravenøs tilgang vil da kunne være så tidkrevende at andre alternativer må vurderes.

Alle involverte artikler konkluderer med at midazolam tilbyr et godt alternativ dersom det er tilfellet. Talukdar & Chakrabarty legger til at buccal bruk av midazolam er så effektiv og lett å bruke at dette også burde være praksis inhospitaalt (2009, s. 748).

5.4 Ethiske utfordringer

I enkelte sosiale settinger blir rektal behandling med diazepam sett på som uakseptabel (Brigo et al., 2015, s. 326). Den krever at pasienten blir avkledd på underkroppen og posisjonert i korrekt stilling.

Studien til Ashrafi et al. ble gjennomført på sykehusene *Children`s Medical Centre og Bahrami* i hovedstaden i Iran, Tehran. De forteller om misnøye blant foreldre og lærere når det kommer til å administrere medisin rektalt. Kun 14 % av foreldrene var fornøyde med behandlingen til barnet i diazepamgruppen av studien. Til sammenlikning var 94 % av foreldrene til barna som mottok buccal midazolam fornøyde. Studien legger til at dette ikke gjelder kun deres land, men er tilfellet i mange i-land (2010, s. 435 og 437).

Ettersom vi ikke har funnet studier på temaet fra Norge, er det vanskelig å vurdere om resultatene er overførbare. Ifølge statistisk sentralbyrå er det per 5. mars 2018, 17.728 innvandrere fra Iran og 11.698 innvandrere fra India bosatt i Norge (Statistisk sentralbyrå, 2018).

Et krampeanfall kan oppstå hvor som helst og når som helst. Er det i skolegården, hjemme hos mamma og pappa eller på sykehuset? Hvordan barn opplever og reagerer på smerte og sykdom, avhenger blant annet av alder, utviklingsnivå og tidligere erfaringer med liknende situasjoner. De er emosjonelt og kognitivt umodne, og i konstant utvikling både fysisk, psykisk og sosialt (Sjøbjerg, 2013, s. 115). På bakgrunn av dette utsagnet og erfaringer fra praksis antar vi at spesielt eldre skolebarn og ungdom synes det er flaut med rektal behandling, og vil foretrekke buccal eller intranasal behandling. Det er lett å stille seg spørsmålet om slike behov burde bli forsøkt dekket om mulig. På en annen side er hovedfokuset ved behandling å få kupert krampene på en effektiv måte, slik at pasienten blir anfallsfri raskt.

5.5 Metodevalg og utfordringer

Problemstillingen vi utformet for denne oppgaven har vi opplevd som spennende og interessant, men vi har møtt på utfordringer med å tydeliggjøre og definere begrepet krampeanfall. Begrepene "convulsions" og "seizures" blir benyttet i forskningsartiklene og vil direkte oversatt bety kramper og anfall. I pensumlitteratur og andre norske fagbøker vi har benyttet oss av i denne besvarelsen fant vi ingen god oversettelse av de engelske begrepene. Vi endte dermed med å bruke en fellesbetegnelse for hva krampeanfallene kan utvikle seg til, status epilepticus, framfor de norske begrepene.

Søk etter forskningsartikler ble med hjelp fra pensumlitteratur og ressursider for paramedicstudiet utført i fire anerkjente databaser for medisin. Søkeordene som ble benyttet ga oss i første omgang et mindre utvalg relevante artikler. Vi hadde da satt en grense på å ha med artikler som var inntil 10 år gamle. For å få et større utvalg av relevante artikler, utvidet vi søket til 15 år gamle artikler, og endte opp med presise og relevante treff i tre av fire databaser. At søket ikke ble utvidet til andre databaser kan være en svakhet, men vi fant et

rikelig antall artikler som var relevant for å besvare vår problemstilling. Artikkene som ble utvalgt var alle skrevet på engelsk, noe som betyr at muligheten for at det oppstår feil i tolkninger og oversettelser er tilstede. I tillegg til at artiklene benyttet har ulike måleenheter for sammenligning (gjennomsnitt, median, standardavvik) kan dette være en begrensende faktor til oppgaven. Enkelte av studiene som ble valgt ut var ikke blindet, mens andre hadde en ufullstendig forklaring på randomiseringsprosessen. Det er et varierende utvalg pasienter i enkeltstudiene vi har valgt ut, og flere vil betegnes som mindre studier.

Artikkene som er benyttet i denne oppgaven er fra blant annet Iran, India og Uganda. Dette er land som er ulik Norge, både når det gjelder kultur og helsetilbud generelt. Men vi mener at resultatene kan overføres norske forhold ettersom medikamentene og fysiologien til menneskene som skal motta medikamentene er lik. I studien til Mpimbaza et al. (2008) var en del av anfallene malariarelaterte. Dette kan ha hatt innvirkning på resultatene, men ettersom funnene fra malariaanfallene samstemte med andre resultater fra studien har vi ikke vektlagt dette.

Vår problemstilling omhandler prehospitalet behandling, men studiene vi har benyttet i vår besvarelse har blitt gjennomført inhospitalet. Dette skyldes manglende forskning på emnet prehospitalet. Selv om arbeidsforholdene innenfor og utenfor sykehus er ulike, har man samme retningslinjer for å administrere legemidlene. Vi mener derfor resultatene inhospitalet er overførbart til den prehospitale hverdagen.

Forskningsartikkene som ble anvendt i besvarelsen tar for seg aldersgruppen barn som en helhet og deler ikke inn i undergrupper som nyfødt, spedbarn, skolealder og ungdom (Nordeng & Spigset, 2014, s. 316). Det har i tillegg blitt sett på ulike administrasjonsmåter for medikamentene. Som tidligere nevnt har både biotilgjengelighet og alder innvirkning på hvor stor dosen og dermed effekten og bivirkningene på legemidlene blir. Man kan på bakgrunn av dette stille spørsmål ved om resultatene er overførbare mot hverandre. Selv om artiklene har administrert legemidlets dose etter vekt og alder på barnet, er dette en potensiell feilkilde ettersom det blant annet ikke er benyttet standardiserte mål for doser i alle artiklene. Vi endte likevel opp med å bruke artiklene som så på ulike administrasjonsmåter, ettersom oversiktsartikler har gjort det på denne måten.

6.0 AVSLUTNING

Hensikten til denne besvarelsen var å sammenligne legemidlene midazolam og diazepam for å finne den beste prehospital medikamentelle behandlingen mot krampeanfallet hos barn. Best medikamentell behandling ble vurdert ut ifra utfallsmålene effekt og bivirkninger. I tillegg har vi sett på legemidlenes administreringsmåter. Det ble utført systematiske søk i databasene Medline, Embase, Cinahl og Swemed+, samt usystematiske i Medline og Cochrane Library. Totalt syv artikler ble benyttet, hvorav fem var RCT-studier og to var systematiske oversiktsartikler.

Ifølge resultatene fra forskningsartiklene framstår begge legemidlene å være effektive til å kupere krampeanfallet. I 3/4 artikler hvor effekten var mulig å se på i prosent, var legemidlet effektivt hos over 85 % av barna etter kun en dose. Det inkluderte ulike administrasjonsmåter som buccal, intramuskulær og intravenøs. Nesten tilsvarende resultater var mulig å se ved bruk av diazepam. Over 80 % var anfallsfrie i 3/4 artikler etter en dose rektalt eller intravenøst. Artiklene som har sett på bivirkninger registrerte at det var få eller ingen uønskede virkninger ved bruk av medikamentene og dermed ingen store forskjeller.

I konklusjon, indikerer resultatene i denne litteraturstudien at både midazolam og diazepam er effektive og trygge å bruke for å behandle krampeanfallet hos barn. Videre tyder de på at administrasjonsmåtene midazolam tilbyr er gunstige, spesielt dersom ambulansespersonellet har problemer med å etablere en intravenøs tilgang.

Etter å ha jobbet med denne oppgaven sitter vi igjen med noen tanker og spørsmål. I oppgavens introduksjon har vi nevnt at det er ulik praksis for hvilke legemidler som er tilgjengelige for paramedics i Norge. Det avhenger av hvilket helseforetak arbeidsplassen hører til. Vi har spurt oss selv om det kunne vært gunstig med et mer standardisert oppsett for hvilke medikamenter ambulansetjenesten i Norge kan bruke. Å vurdere hvilke legemidler som er de beste, og deretter trekke en konklusjon er ingen enkel oppgave.

Resultatene vi har kommet fram til i denne oppgaven anses å ikke være direkte overførbare til prehospital tjeneste. Besvarelsen viste at midazolam tilbyr et godt alternativ til diazepam, og

kan i framtiden vise seg å være det beste alternativet for krampebehandling. For at denne påstanden skal bekreftes, kreves det at forskes videre på temaet, fortrinnsvis i en prehospital setting.

Krampeanfall hos barn er en alvorlig tilstand som krever rask og riktig behandling. Vi har etter samtale med medstudenter og veiledere fra praksis fått inntrykk av at denne typen oppdrag kan oppleves som krevende. Det har blant annet blitt nevnt grunner som at man ikke har god nok opplæring i å behandle barn og at de fleste anfall er over når ambulansen ankommer, slik at man stresser seg opp de gangene episoden er reell. I tillegg er vanskeligheter med intravenøse tilganger og hysteriske foreldre utfordringer som blir tatt opp. Vi har stilt oss spørsmål ved om opplæring og prosedyrer for behandling er gode nok per dags dato. Denne oppgaven har kun sett på den medikamentelle delen av behandlingen og har ikke hatt til hensikt å besvare alle disse utfordringene, men heller belyse en del av temaet.

7.0 REFERANSELISTE

Akuttmedisinforskriften. (2015). Forskrift om krav til og organisering av kommunal legevaksordning, ambulansetjeneste, medisinsk nødmeldetjeneste m.v. av 20. mars 2015. Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2015-03-20-231>

Alme B. (2014). *Intranasal anagesi og anestesi*. Hentet fra <http://legeforeningen.no/PageFiles/297322/160526%20Intranasal%20analgesi%20og%20anestesi.pdf>

Ashrafi M. R., Khosroshahi N., Karimi P., Malamiri R. A., Bavarian B., Zarch A. V., Kompan F. (2010). Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *European Paediatric Neurology Society*. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.05.009

Bielecki T. & Børdahl B. (2013). *Legemiddelhåndtering*. Gyldendal: Akademisk

Brigo F., Nardone R., Tezzon F., & Trinkka E. (2015). Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.030>

Brodal P. (2013) *Sentralnervesystemet*. Universitetsforlaget

Caroline N. (2014). *Nancy Caroline's Emergency Care in the Streets* (7.utg.). AAOS

Dalland O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (6. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk

Dalton T. J., Limmer, Mistivich J. J., & Werman H. (2011). *EMPACT* (3.utg.).

Den norske legeforeningen. (2009). *Norsk indeks for medisinsk nødhjelp* (3. utg). Hentet fra <http://traumeplan.no/wp-content/uploads/2015/03/Norsk-indeks-for-medisinsk-n%C3%B8dhjelp.pdf>

Eiding H. (2014). Akutte tilstander hos barn. Haugen J. E. (Red). *Akuttmedisinsk sykepleie - utenfor sykehus* (s. 243). Gyldendal akademisk

FASS Vårdpersonal. (2015). *Stesolid*. Hentet fra <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19771118000050#pharmacodynamic>

FASS Vårdpersonal. (2016). *Midazolam Panpharma*. Hentet fra <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20051112000024#pharmacodynamic>

Felleskatalogen. (2018). *Medisiner og bivirkninger*. Hentet fra <https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/nyttig-om/bivirkninger>

Folkehelseinstituttet. (2014). *Sjekklister for vurdering av forskningsartikler*. Hentet fra <https://fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/sjekklister-for-vurdering-av-forskningsartikler/>

Gathwala G., Goel M., Singh J., & Mittal K. (2011). Intravenous Diazepam, Midazolam and Lorazepam in Acute Seizure Control. *Indian J Pediatr (March 2012)* 79(3):327-332. Doi: 10.1007/s12098-011-0505-y

GetDrawings. 2018. *Brain Cartoon Drawing*. Hentet fra <http://getdrawings.com/brain-cartoon-drawing#brain-cartoon-drawing-18.jpg>

Gjerstad L., Teigen K. H. & Malt U. (2018). *Amnesi*. Hentet fra <https://sml.snl.no/amnesi>

Grønseth R. & Markestad T. (2016). *Pediatri og pediatrik sykepleie* (3.utg.). Fagbokforlaget.

Haugen J. E. (2014). *Akuttmedisinsk sykepleie - utenfor sykehus* (3. utg.). Gyldendal akademisk

Helseforskningsloven. (2008). Lov om medisinsk og helsefaglig forskning. Hentet fra https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44#KAPITTEL_2

Helsepersonelloven. (2011). Lov om helsepersonell m.v. nr. 30. Hentet fra https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64#KAPITTEL_2

Høgskolen i Oslo & Akershus. (2014). *Programplan for prehospitalt arbeid - paramedic*. Hentet fra <http://www.hioa.no/Studier-og-kurs/HF/Bachelor/Prehospitalt-arbeid-paramedic/Programplaner-for-tidligere-kull/Programplan-for-Prehospitalt-arbeid-paramedic-2015>

Høgskolen i Oslo og Akershus (udatert). *Læringscenter og Bibliotek*. Hentet fra <http://www.hioa.no/LSB/Databaser>

Høgskolen i Oslo og Akershus. (2018). *PARA3900 BACHELOROPPGAVE*. Hentet fra [https://fronter.com/hioa/links/files.phtml/5affefbad4986.2010866579\\$261780662\\$/..Presenter+fagstoffet+her/Mars+2018+retningslinjer+for+bacheloroppgaven.pdf](https://fronter.com/hioa/links/files.phtml/5affefbad4986.2010866579$261780662$/..Presenter+fagstoffet+her/Mars+2018+retningslinjer+for+bacheloroppgaven.pdf)

Jansen J. (2018). *Elektroencefalografi*. Hentet fra <https://sml.snl.no/elektroencefalografi>

Kampmann J. P., Brøsen K., Simonsen U. (2010). *Basal og klinisk farmakologi* (4. utg.). Fagl's forlag

Legeforeningen. 2013. *Helsinkideklarasjonen om etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker*. Hentet fra <http://legeforeningen.no/PageFiles/175539/Helsinkideklarasjonen%20fra%20Verdens%20legeforening%20-%20norsk.pdf> doi:10.1001/jama.2013.281053

Lundstrøm K. E. (2010). Det akut syge barn. Callesen T. & Antonsen K. (Red), *Den akutte pasient* (s. 353). Munksgaard Danmark.

Løvlund B.-F. (2017) *Uheldig å splitte opp sykehuset Innlandet*. Hentet fra <https://www.ostlendingen.no/sykehuset-innlandet/hedmark/elverum/uheldig-a-splitte-opp-sykehuset-innlandet/s/5-69-432973>

Markestad T. (2016). *Klinisk Pediatri* (3. utg.). Fagbokforlaget

McMullan J., Sasson C., Pancioli A., & Silbergleit R. (2010). Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: A Meta-analysis. *The Society for Academic Emergency Medicine*. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00751.x

MOM, OUS (2016, 31. oktober) *Prosedyrer om Kramper barn*. Hentet fra https://www.nakos.no/pluginfile.php/5017/mod_resource/content/0/OUS/PDF_versjon_27021_3cmpr_og_justert.pdf

MOM, SI (2016, 8. januar). *Prosedyrer om hypoglykemi*. Hentet fra https://www.nakos.no/pluginfile.php/5022/mod_resource/content/1/Innlandet/MOM_SI_V7.pdf

MOM, SI (2016, 8. januar). *Prosedyrer om medikamentering av kramper BARN*. Hentet fra https://www.nakos.no/pluginfile.php/5022/mod_resource/content/1/Innlandet/MOM_SI_V7.pdf

Momen A. A., Malamiri R. A., Nikkhah A., Jafari M., Fayezi A., Riahi K., & Maraghi E. (2015) Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *European Paediatric Neurology Society*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.11.007>

Mpimbaza A., Ndeezi G., Staedke S., Rosenthal P. J., & Byarugaba J. (2008) Comparison of Buccal Midazolam With Rectal Diazepam in the Treatment of Prolonged Seizures in Ugandan Children: A Randomized Clinical Trial. doi: 10.1542/peds.2007-0930

Nordeng H. & Spigset O. (2014). *Legemidler og bruken av dem* (2. utg.). Gyldendal akademisk

Nordtvedt M. W., Jamtvedt G., Graverholt B., Nordheim L. V., Reinart L. M. (2012) *Jobb Kunnskapsbasert! En arbeidsbok*. (2. utg.). Oslo: Akribe

Norlén & Lindström. (2014). *Farmakologi* (3. utg.). Liber AB

Norsk Helseinformatikk. (2016). *EEG*. Hentet fra <https://nhi.no/sykdommer/barn/undersokelser/eeg/?page=2>)

Norsk Helseinformatikk. (2016). *Hjernen og nervesystemet*. Hentet fra <https://nhi.no/kroppen-var/organer/hjernen-og-nervesystemet/?page=8>

Norsk Helseinformatikk. (2017). *Det perifere nervesystemet*. Hentet fra <https://nhi.no/kroppen-var/organer/perifere-nervesystem/>

Norsk Helseinformatikk. (2018). *Benzodiazepiner*. Hentet fra <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/legemidler/benzodiazepiner/>

Norsk Helseinformatikk. (2018). *Ulike former for epileptiske anfall*. Hentet fra <https://nhi.no/sykdommer/hjernenesystem/epilepsi/epilepsi-varianter/>

Norsk legemiddelhandboka. (2018). *L22.3.1.2.1 Midazolam*. Hentet fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/80917>

Statistisk sentralbyrå. (2018). *Fakta om innvandring*. Hentet fra <https://www.ssb.no/innvandring-og-innvandrere/faktaside/innvandring>

Støren I. (2013). *Bare søk! Praktisk Veiledning i å skrive litteraturstudier*. Cappelen damm akademisk

Søbjerg I. L. (2013). Å ivareta psykososiale behov hos barn og ungdom. Stubberud D.-G. (Red.), *Psykososiale behov ved akutt og kritisk sykdom* (s. 115). Gyldendal Akademiske

Thidemann, I.-J. (2015). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter: Den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving*. Oslo: Universitetsforlaget

Torgrimsen E. & Steinsland B. (2015). *Epilepsi - akuttbehandling til pasienter med epileptiske anfall*. Hentet fra <http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/epilepsi-akuttbehandling-til-pasienter-med-epileptiske-anfall>

UiO: Institutt for biovitenskap. (2011). *Aktiv transport*. Hentet fra <http://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/a/aktivtra.html>

Wilfong A. (2017). *Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features*. Hentet fra https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification-etiology-and-clinical-features?search=convulsions%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1