

GAVePed 2023 RIMINI



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SEDAZIONE E ANESTESIA NEL NEONATO

Gina Ancora

Direttore TIN e Dipartimento
Materno-Infantile, Rimini
Consiglio Direttivo SIN

SCOPO DELLA SEDAZIONE ED ANESTESIA

- ✓ Ridurre stress e dolore
- ✓ Immobilizzare il neonato per rendere più efficace, rapida e sicura la manovra



Profondità sedazione (AAP Committe on Drugs)



Sedazione lieve: ansiolisi con coscienza ridotta e capacità di rispondere agli stimoli (fisici e verbali);

Sedazione moderata: perdita della capacità di risposta agli stimoli, possibile perdita del respiro spontaneo, possibile iniziale perdita dei riflessi protettivi delle vie aeree;

Anestesia generale: necessità di supporto respiratorio, perdita dei riflessi protettivi (richiede la gestione delle vie aeree).

Sedation in children and young people

NCGC National Clinical Guideline Centre

Sedation for diagnostic and therapeutic procedures
in children and young people



Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence

First publication 2010

Update information

Minor updates since publication

February 2019: Some links have been updated. Recommendation 1.2.3 has been updated to reflect a recent change in fasting time rules.

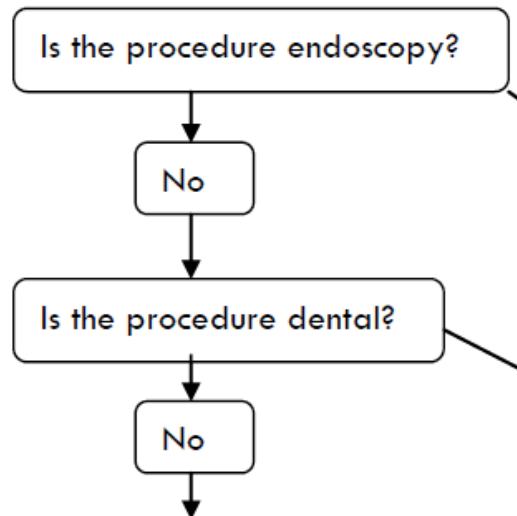
This change can be seen in the short version of the guideline at:

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg112/>

RECOMMENDATIONS ON PERSONNEL AND TRAINING

- Ensure that **trained healthcare professionals** (see section on personnel and training) carry out pre-sedation assessments and document the results in the healthcare record.
- Healthcare professionals delivering sedation should **have knowledge and understanding of and competency** in:
 - **sedation drug pharmacology and applied physiology**
 - assessment of children and young people
 - monitoring
 - recovery care
 - **complications and their immediate management**, including paediatric life support.

CHOOSING SEDATION TECHNIQUE



- For minimal or moderate sedation consider using one of the techniques in column A. If they are unsuitable consider one from column B. If they are unsuitable consider column C

A	B	C
Nitrous oxide* (up to 50% in oxygen)	Ketamine (intravenous or intramuscular)	Specialist sedation technique such as propofol* with or without fentanyl*
Midazolam* (oral or intranasal)	Intravenous midazolam* with or without fentanyl* (for moderate sedation)	

FARMACI Sedazione ed analgesia

Midazolam: sedativo

Dexmedetomidine: sedativo

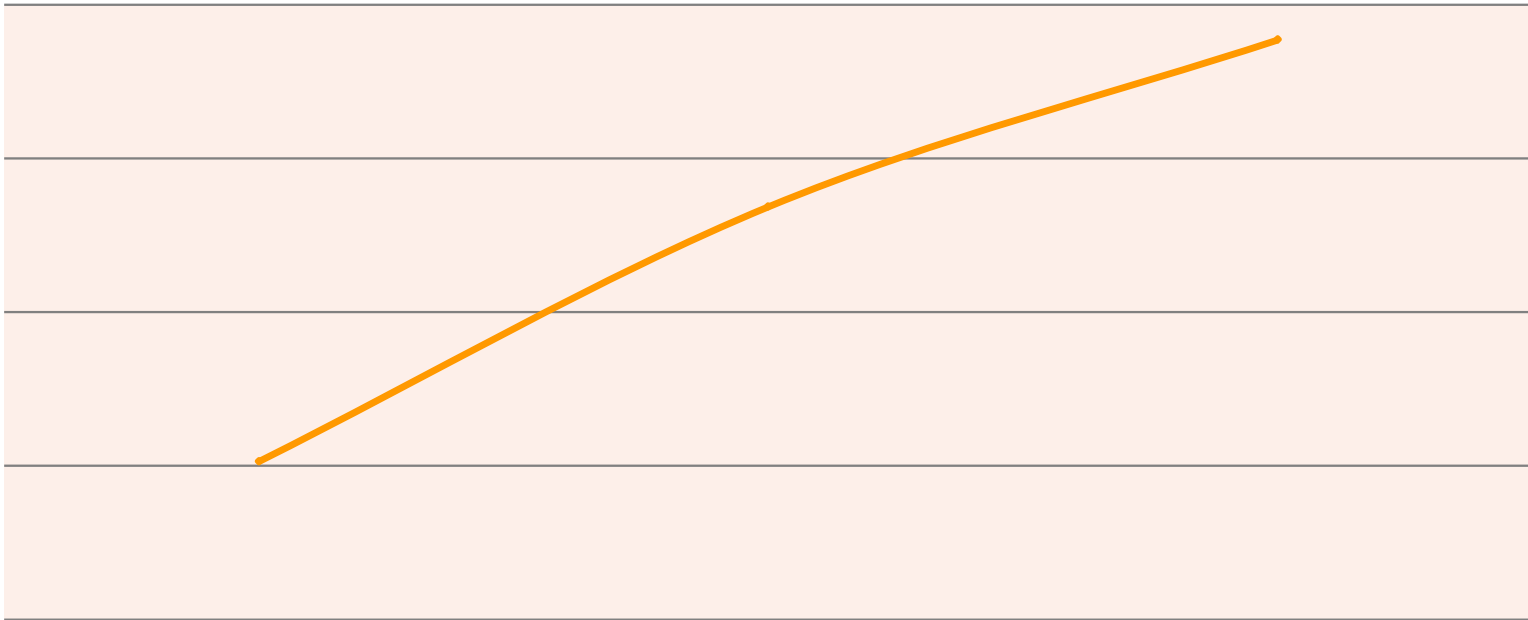
Ketamina: sedativo ed analgesico

Propofol: ipnotico

Fentanile: analgesico e sedativo

Clearance midazolam a diverse età

Cl (ml/kg/min)



Pacifici, International Journal of Pediatrics, 2014

L'attività del CYP3A4 appare durante le prime settimane di vita ed incrementa gradualmente

Midazolam

CYP3A4 inhibitors

- ▶ Inhibitors reduce clearance
 - └ Increased blood levels
- ▶ Dose reduction of Midazolam may be needed

- Erythromycin
- Ketoconazole
- Nefazodone

- CYP3A4 +

CYP3A4 inducers

- ▶ Inducers increase clearance
 - └ Decreased blood levels
- ▶ Dose increase of Midazolam may be needed

- Carbamazepine
- Phenytoin

Effetti collaterali Midazolam

- ✓ Depressione del respiro
- ✓ Ipotensione
- ✓ Alterazione flusso ematico cerebrale (*non è indicato prima delle 32 settimane di età gestazionale per la possibile comparsa di complicanze neurologiche di tipo ipossico-ischemico-emorragico, Cochrane review 2012*).

FARMACI SEDAZIONE ED ANALGESIA

Midazolam: sedativo

Dexmedetomidine: sedativo

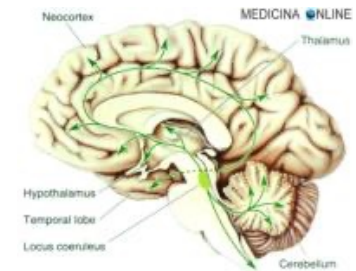
Fentanil: sedativo ed analgesico

Ketamina: sedativo ed analgesico

Propofol: ipnotico

DEXMEDETOMIDINE

1. Potente, specifico, selettivo **agonista recettori alfa 2 nel locus ceruleus**: **mima il sonno naturale** con effetto sedativo, **ansiolitico**, **lievemente analgesico**, riduce l'attività simpatica.
2. **Non deprime drive respiratorio**, iniziale lieve innalzamento PA e riduzione FC, successivamente lieve riduzione PA
3. Emivita 2-3 ore
4. Vie somministrazione ev e nasale
5. **In Italia approvato nel neonato**



Vilo, British Journal of Anaesthesia 100 (5): 697–700 (2008)
Chrysostomou et al. J Pediatr 2014

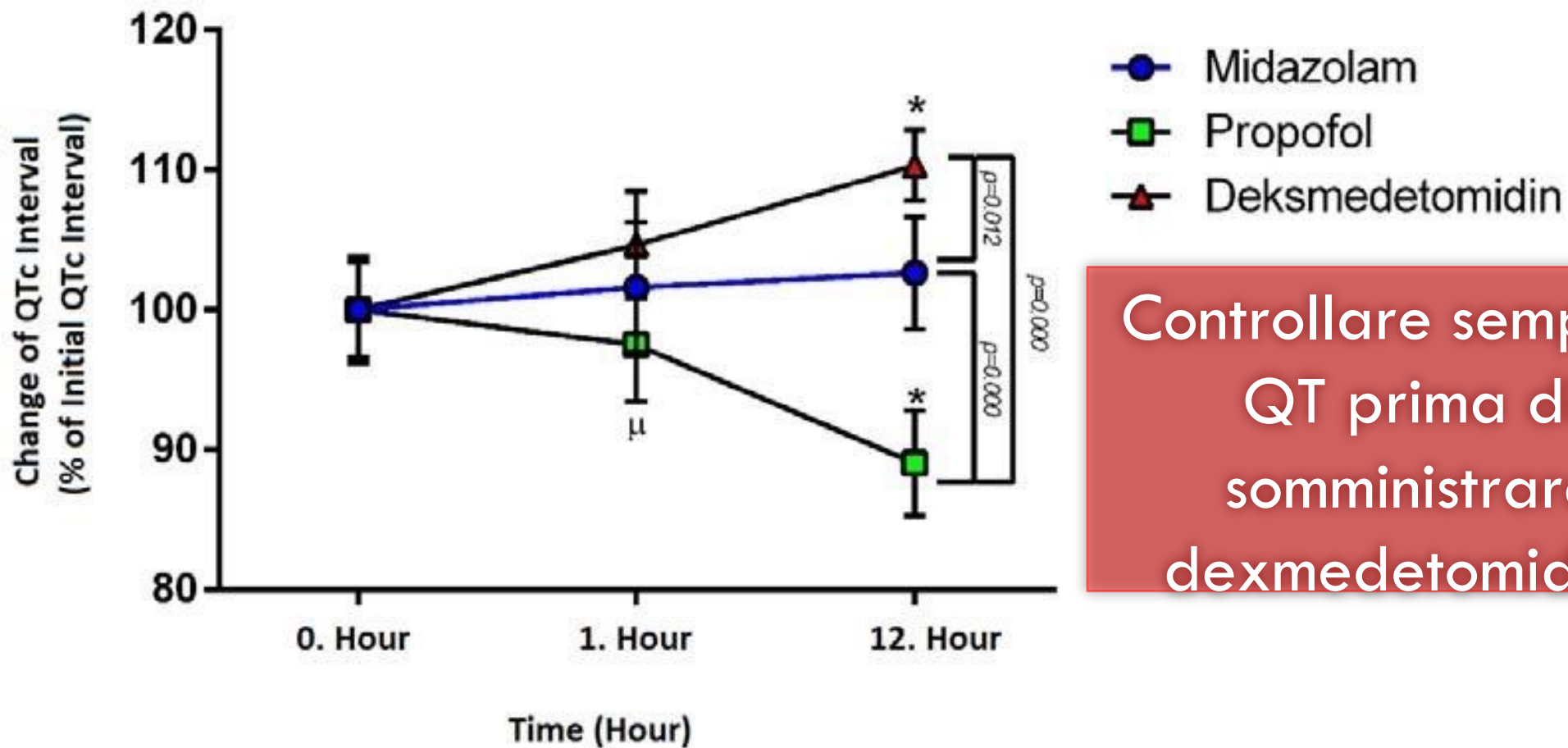
A PHASE II/III, MULTICENTER, SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETIC STUDY OF DEXMEDETOMIDINE IN PRETERM AND TERM NEONATES

Constantinos Chrysostomou 1, Scott R Schulman 2, Mario Herrera Castellanos 3, Benton E Cofer 4, Sanjay Mitra 5, Marcelo Garcia da Rocha 6, Wayne A Wisemandle 6, Lisa Gramlich 7

J Pediatr. 2014 Feb;164(2):276-82.

42 MVd newborns: *Dexmedetomidine is effective for sedating preterm and full-term neonates and is well-tolerated without significant AEs.*

Preterm neonates had decreased plasma clearance and longer elimination half-life.



Controllare sempre il
QT prima di
somministrare
dexmedetomidine

FARMACI SEDAZIONE ED ANALGESIA

Midazolam: sedativo

Dexmedetomidine: sedativo

Ketamina: sedativo ed analgesico

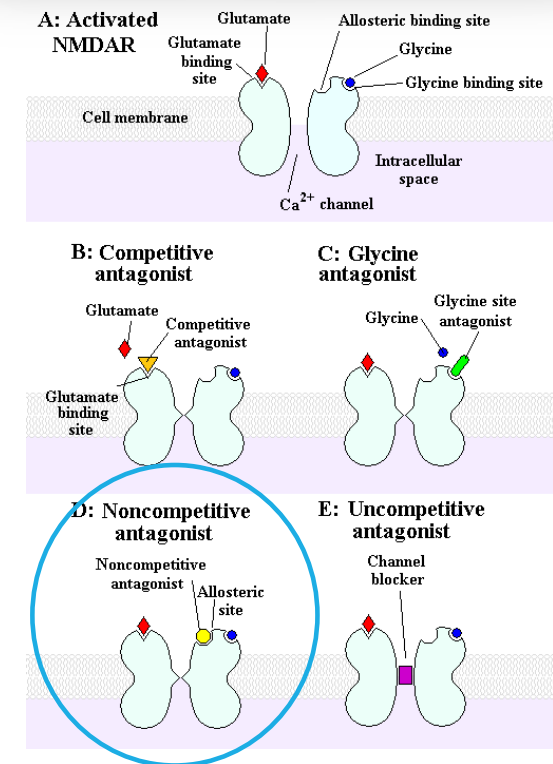
Propofol: ipnotico

Fentanile: analgesico e sedativo

Ketamina: antagonista recettori NMDA (eccitatori)

- ✓ è un anestetico dissociativo che fornisce sedazione, analgesia e amnesia
- ✓ è stata studiata e ampiamente utilizzata nei bambini più grandi; **ci sono pochi studi nei neonati**
- ✓ la **clearance** è **ridotta nel neonato**; dai 6 mesi di vita è simile a quella degli adulti

Aumento di cariche positive intracellulari (depolarizzazione)



RCT SU KETAMINA E DOLORE NEONATALE

1. BMJ Open. 2021 Sep 16;11(9):

'NOPAIN-ROP' trial: Intravenous fentanyl and intravenous ketamine for pain relief during laser photocoagulation for retinopathy of prematurity (ROP) in preterm infants: A randomised trial

Shamnad Madathil , Deena Thomas, Parijat Chandra , Ramesh Agarwal, M Jeeva Sankar, Anu Thukral, Ashok Deorari

2. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001 Jul;85(1)

Ketamine for procedural pain relief in newborn infants

E Saarenmaa 1, P J Neuvonen, P Huttunen, V Fellman

FARMACI SEDAZIONE ED ANALGESIA

Midazolam: sedativo

Dexmedetomidine: sedativo

Ketamina: sedativo ed analgesico

Propofol: ipnotico

Fentanile: sedativo ed analgesico

Propofol nel neonato/lattante

- ✓ Studiato spt per intubazione et; rischio ipotensione, soprattutto in prima giornata di vita e alla dose di 2 mg/kg
- ✓ Se titolato lentamente permette di mantenere il neonato in respiro spontaneo

Ghanta et al Pediatrics 2007; Welzing et al. Pediatr Anaesth 2010; Simons et al Acta Paediatrica 2013; Benini et al. Il dolore nel bambino, 2010

FARMACI SEDAZIONE ED ANALGESIA

Midazolam: sedativo

Dexmedetomidine: sedativo

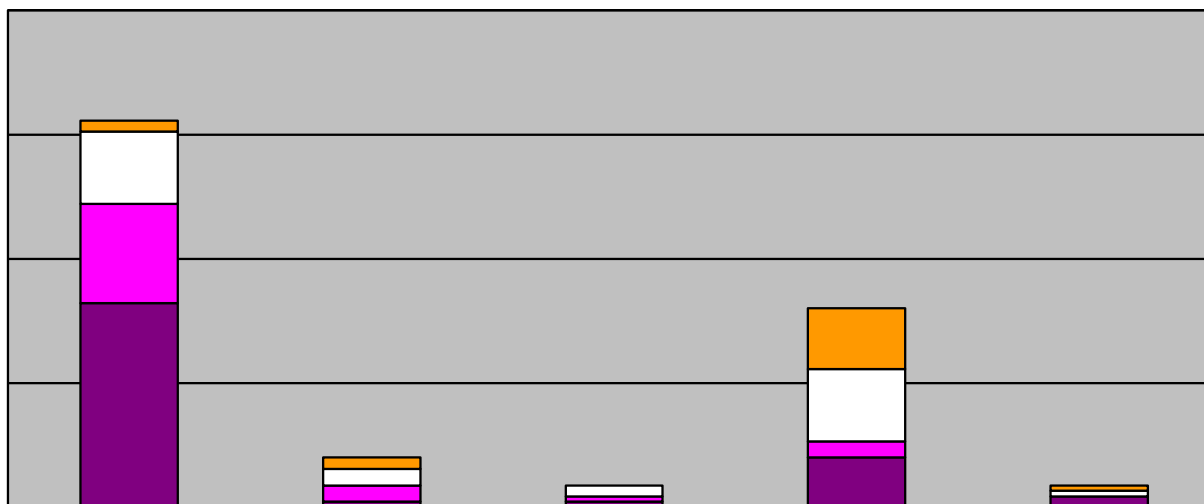
Ketamina: sedativo ed analgesico

Propofol: ipnotico

Fentanile: sedativo ed analgesico

Lago P, Boccuzzo G, Garetti E, Pirelli A, Pieragostini L, Merazzi D, Ancora G.
Pain management during invasive procedures at Italian NICUs: has anything changed in the last five years? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013

Approccio farmacologico al dolore nel neonato in VM



RCTs sul fentanyl nei neonati in VM

Guinsburg et al. *J Pediatr* 1998

RCT, double blind, 22 newborns on MV < 32 wks GA before and after 1 dose of fentanyl 3 mcg/kg

Lago et al. *ADC Fet Neonat Ed* 1998

RCT, 55 newborns on MV < 34 wks GA, fentanyl 1.1 (0.08) mcg/kg/h for 75 (5) h vs placebo

Orsini et al. *J Pediatr* 1996

RCT, double blind, 20 newborns on MV < 36 wks GA, fentanyl attach dose 5 mcg/kg → 2 mcg/kg/h for 72 h vs placebo

Original Article

Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Fentanyl for Pain Control in Preterm Newborns on Mechanical Ventilation

Gina Ancora MD¹ ✉, Paola Lago MD², Elisabetta Garetti MD³, Anna Pirelli MD⁴, Daniele Merazzi MD⁵, Maura Mastrocola MD¹, Luca Pierantoni MD¹, Giacomo Faldella MD¹

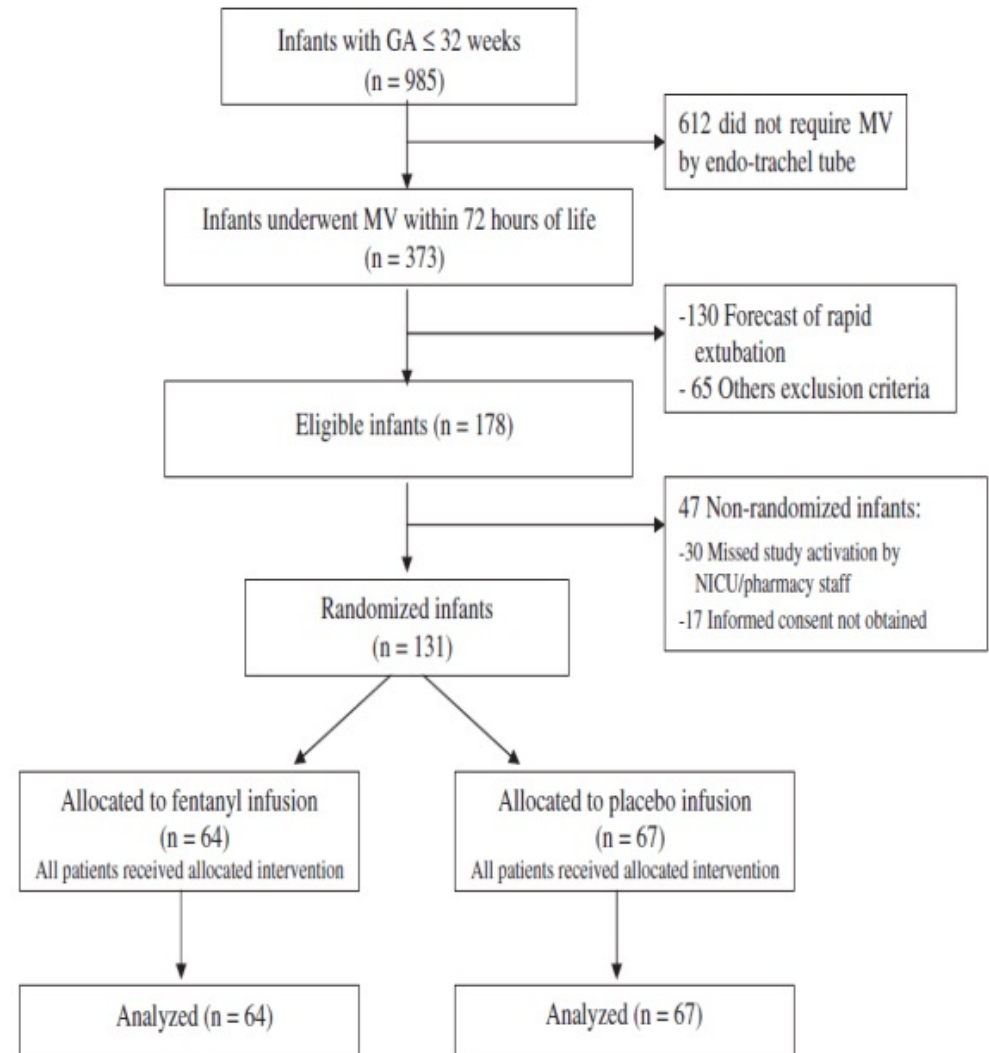


Table II. EDIN and PIPP scores assessed on days of life 1-7

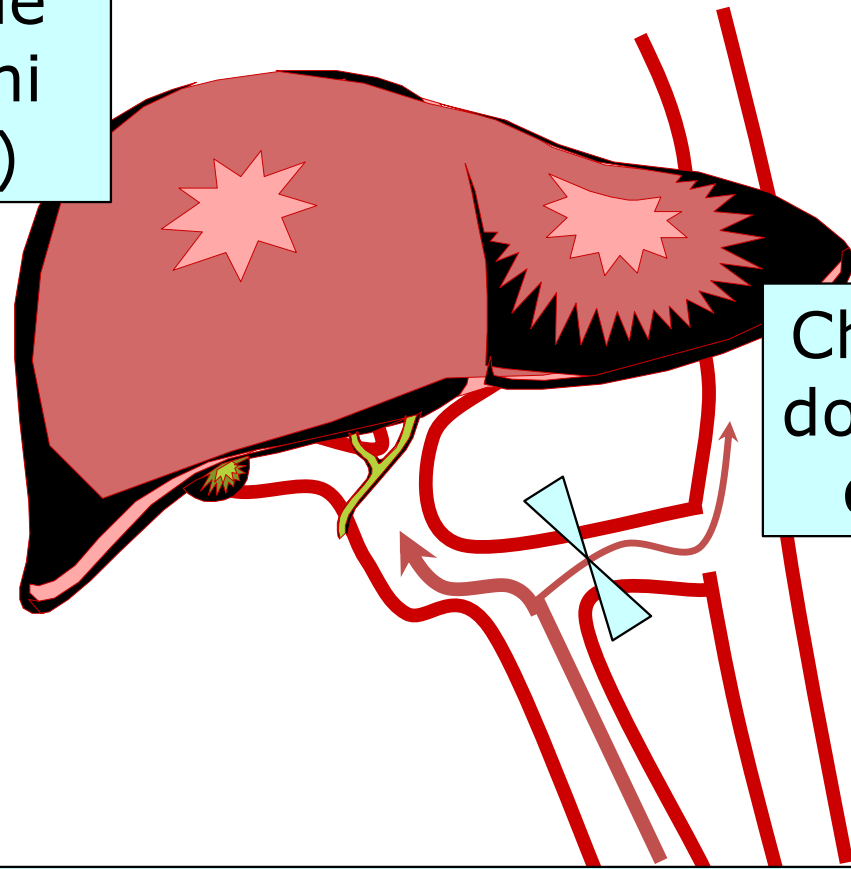
Day of life	Fentanyl group			Placebo group			<i>P</i> value [†]
	<i>n</i> *	Median	Range	<i>n</i> *	Median	Range	
EDIN score							
1	161	2	0-10	173	3	0-10	.002
2	184	2	0-13	176	3.5	0-15	.000
3	173	3	0-13	155	4	0-12	.000
4	144	3	0-12	119	3	0-11	.004
5	117	3	0-11	93	3	1-10	.254
6	99	3	0-9	79	3	0-11	.630
7	83	4	0-11	61	3	0-10	.071
PIPP score							
1	57	6	0-15	70	8	3-17	.001
2	63	6	3-17	60	8	3-21	.016
3	58	6	3-16	52	8	2-16	.000
4	49	7	3-16	39	7	3-15	.055
5	39	7	3-13	30	8	3-16	.074
6	33	8	3-14	26	8.5	3-15	.307
7	29	8	4-17	20	8	5-10	.622

MANOVA for EDIN score: Pillai's trace within groups, 0.899 ($P = .289$); Pillai's trace between groups, 0.888 ($P = .677$). MANOVA for PIPP score: Pillai's trace within groups, 0.141 ($P = .486$); Pillai's trace between groups, 0.274 ($P = .074$).

*Number of pain scores assessed on each day of life.

†Mann-Whitney *U* test.

Maturazione
degli enzimi
(cit. P450)



Chiusura del
dotto venoso
di Aranzio

L'emivita del fentanyl si riduce con l'aumentare dell'età postnatale e diviene simile a quella dei bambini più grandi a 2-4 sett di vita

DIFFERENZA TRA NEONATO E BAMBINO

- ✓ Peculiarità farmacocinetiche e farmacodinamiche
- ✓ Cervello in più rapido sviluppo
- ✓ Condizioni critiche sottostanti

NEL NEONATO CARENZA DI DATI RELATIVAMENTE A:

- ✓ Scelta ed associazione tra farmaci
- ✓ Dosaggio

DUE CONCETTI BASILARI

- Combinare i farmaci sulla base del migliore abbinamento tra effetti positivi e negativi
- Gradualità della dose



Sedazione

Tempi rapidi

Midazolam

Varie vie
somministrazione

No analgesia
Ipotensione

Analgesia
Aumenta la PA

Tempi rapidi

Ketamina

Varie vie
somministrazione

Allucinazioni

Sedazione

Tempi rapidi

Midazolam

Varie vie
somministrazione

No analgesia
Ipotensione

CONTESTI CLINICI DI SEDAZIONE/ANALGESIA

- ✓ Presenza o assenza di assistenza respiratoria
- ✓ Presenza o assenza di accesso venoso
- ✓ Presenza o assenza di precedente esposizione a sedativi/analgesici

Diversi scenari ma assenza di protocolli standardizzati

Combination of ketamine and fentanyl (KetaFent) for safe insertion of ultrasound-guided central venous catheters in infants

Vito D'Andrea^{1*} , Giorgia Prontera¹, Giovanni Barone² and Giovanni Vento¹

¹Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinica Universitaria Agostino Gemelli (IRCCS), Rome, Italy, ²Neonatal Intensive Care Unit, Infermi Hospital, Rimini, Italy

PRIMA DELLA PROCEDURA

Bolo di **Ketamina 0.5 mg/kg**, 10 min prima della procedura

Bolo di **Fentanyl 2 µg/kg in 5 min**, 5 min prima della venipuntura.

In caso di risposta insufficiente

Ulteriori boli di ketamina di 0.5 mg/kg ogni 10 min fino ad un massimo di 2 mg/kg.

TABLE 1 Baseline characteristics of enrolled infants (72 cases).

	72 cases
Gestational age at birth means $\pm$ SD (min-max)	32.1 $\pm$ 5 (24–41)
Birth weight means $\pm$ SD	1762 $\pm$ 1000
Weight at insertion means $\pm$ SD (min-max)	2526.4 $\pm$ 1000 (630–5180)
Day of life at the insertion median (Q1–Q3)	52 (6–84)
Invasive ventilation <i>n</i> (%)	37 (51.4)
Non-invasive ventilation <i>n</i> (%)	6 (8.3)
Spontaneous respiration <i>n</i> (%)	29 (40.3)
Indication <i>n</i> (%)	
Surgical disease	21 (29)
HIE	20 (27.8)
Prolonged parenteral nutrition	16 (22.2)
Infection	6 (8.3)
others	9 (12.5)
CICC insertion site <i>n</i> (%)	
rBCV	55 (76.4)
lBCV	17 (23.6)
CICC size <i>n</i> (%)	
3 Fr	67 (93)
4 Fr	5 (7)



The combination of fentanyl and ketamine was **effective** in our retrospective cohort to achieve a good level of sedation and analgesia for CLCC insertion. This combination of drugs was associated with a **low risk of apnea, hemodynamic instability and intubation.**

PRESENZA ACCESSO VENOSO

Prima della procedura, al momento dello studio ecografico delle vene



- **MIDAZOLAM**, bolo ev 0.05-0.2 mg/kg in 10' (nel neonato intubato o già esposto a sedazione/analgesia + FENTANILE 2-3 mcg/kg in 5')
- **KETAMINA** 1 mg/kg in 2 minuti

A digiuno da 4 ore o dopo avere svuotato lo stomaco

PRESENZA ACCESSO VENOSO

Disporre il campo sterile



PRESENZA ACCESSO VENOSO

Prima della puntura



- Possibile ulteriore bolo di **KETAMINA**
0.5-1 mg/kg fino a 2 mg/kg

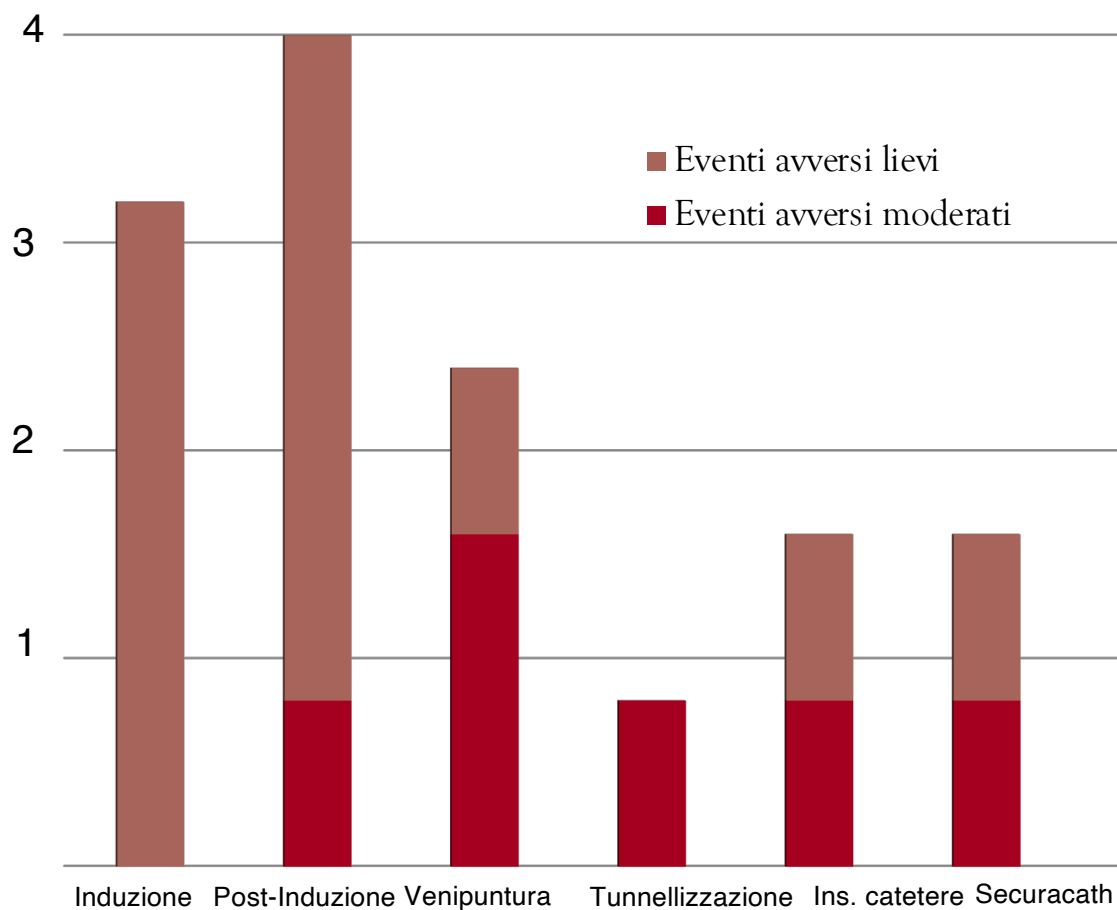
17 neonati con via venosa: 15 pregressa analgosedazione



	Mediana	Minimo	Massimo
Età gestazionale (sett)	35	23.57	40.14
Peso neonatale (g)	2690	540	3940
Giorni di vita al posizionamento del CICC	81	2	306

	Numero pazienti
VM	5
HFNC	3
Respiro spontaneo	9

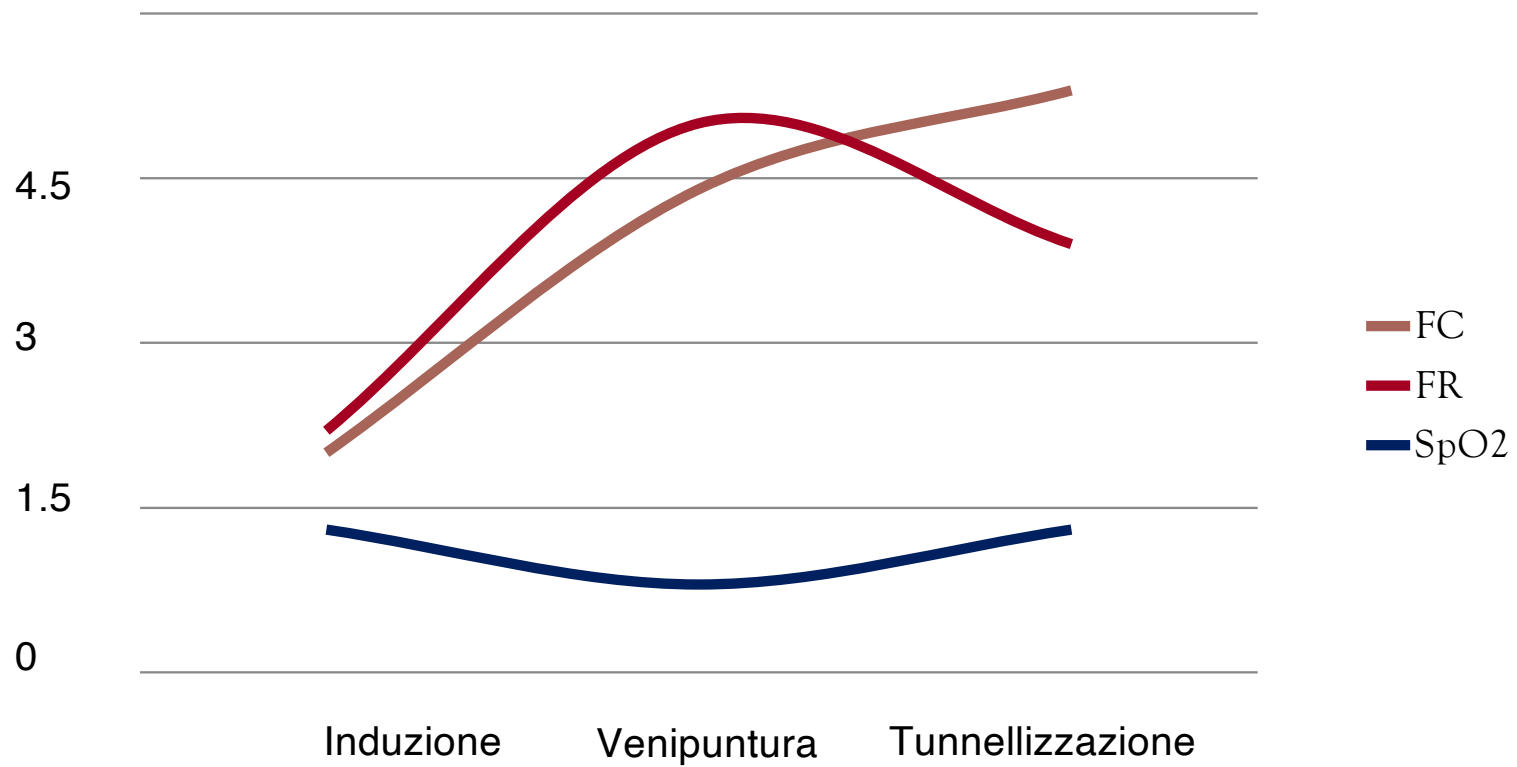
sicurezza - Eventi avversi



eventi lievi: necessità di incremento transitorio dei parametri in ventilazione invasiva e/o non invasiva;
eventi moderati: necessità di ciclo di ventilazione manuale a pressione positiva con maschera e pallone;
eventi severi: respiratori, cardiaci, neurologici.



Efficacia - Variazione parametri vitali

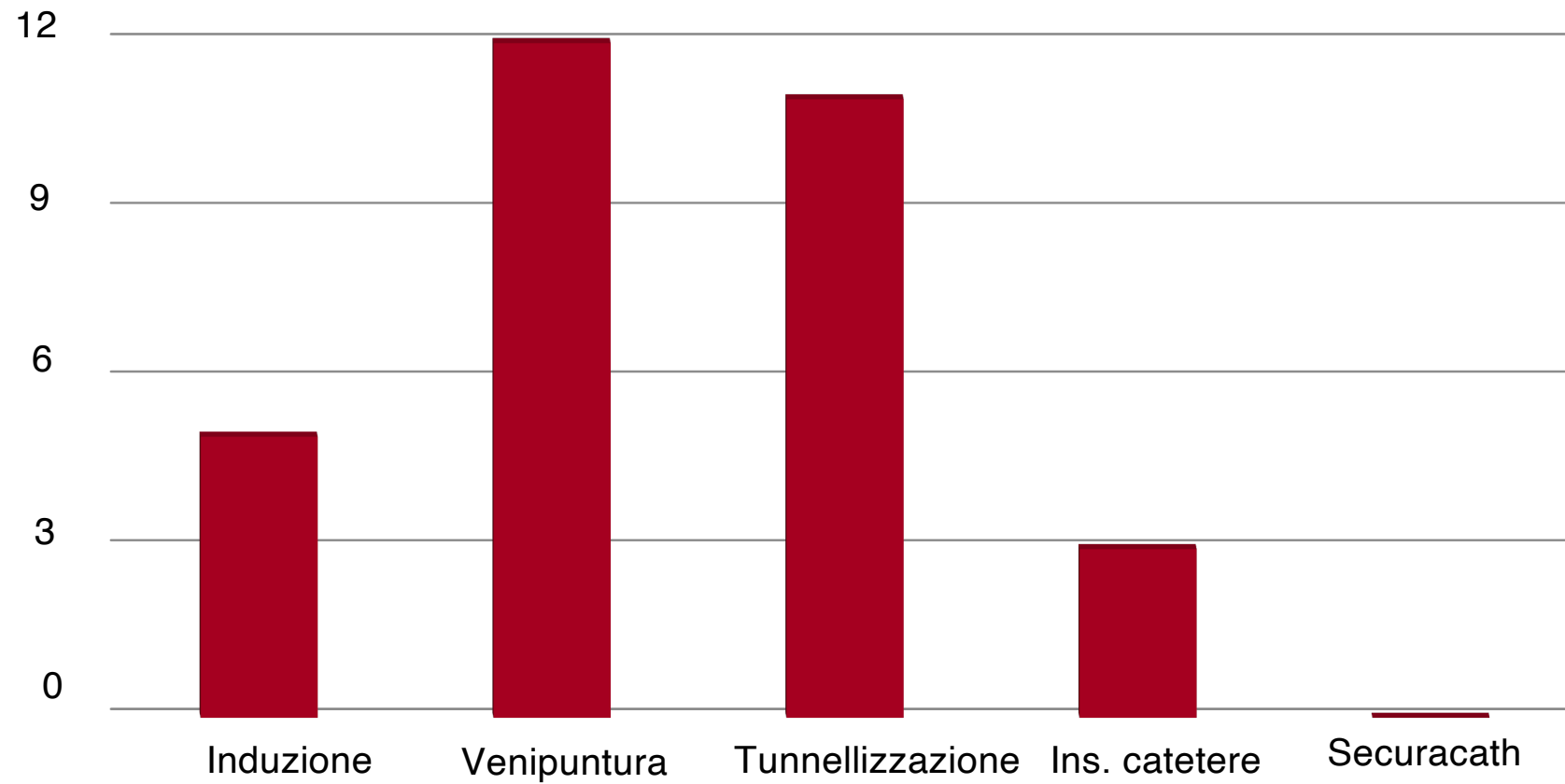


Risultati: efficacia - Variazione parametri vitali – Scala PIPP



	Punteggio	0	1	2	3
	Età gestazionale	EG ≥ 36 ws	EG 32-35+6 ws	EG 28-31+6 ws	EG < 28 ws
Osservazione 15 sec	Stato comportamentale	Quiete/veglia, occhi aperti, mimica facciale presente	Attività/sonno mimica facciale assente	Attività/sonno occhi chiusi, mimica facciale presente	Quiete/sonno occhi chiusi, mimica facciale assente
Osservazione di base	Indicatori				
	FC massima	Incremento 0-4 bpm	Incremento 5-14 bpm	Incremento 15-24 bpm	Incremento > 25 bpm
	SpO ₂	Diminuzione 0-2.4%	Diminuzione 2.5-4.9%	Diminuzione 5-7.4%	Diminuzione > 7.5%
	Corrugamento fronte	Nessuno 0-9% del tempo (< 3 sec)	Minimo 10-39% del tempo (3-11 sec)	Moderato 40-69% del tempo (12-20 sec)	Massimo > 70% (> 21 sec)
	Strizzamento occhi	Nessuno 0-9% del tempo (< 3 sec)	Minimo 10-39% del tempo (3-11 sec)	Moderato 40-69% del tempo (12-20 sec)	Massimo > 70% (> 21 sec)
	Corrugamento solco naso-labiale	Nessuno 0-9% del tempo (< 3 sec)	Minimo 10-39% del tempo (3-11 sec)	Moderato 40-69% del tempo (12-20 sec)	Massimo > 70% (> 21 sec)

efficacia - Movimenti corporei



efficacia - Movimenti corporei significativi che hanno richiesto boli aggiuntivi

Regressione logistica



ASSENZA DI UNA VIA VENOSA

✓ **Uso della via intranasale**

- Midazolam/dexmedetomidine
- Fentanile
- Ketamina



INTRANASAL ANALGOSEDATION FOR INFANTS IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: A SYSTEMATIC REVIEW

Diane Snyers; Sophie Tribolet; Vincent Rigo

Neonatology (2022) 119 (3): 273–284.

Drugs	In doses, µg/kg/dose	Compared to IV doses, µg/kg/dose	Onset delay, min	Half-life, h	Bioavailability, %	Side effects
Midazolam	200–300	50–200	5–10	4–6	50–83	Common: burning or irritation in nose, bitter taste in mouth Uncommon: respiratory depression, hypotension Rare: myoclonic activity and paradoxical agitation, neurologic events
Fentanyl	1–2	1–2	2–5	1	55–70	Common: local effects such as irritation and discomfort Uncommon: nausea, vomiting Rare: bradycardia, chest wall rigidity
Dexmedetomidine	2.5–4	0.5–1	15–30	1–2	85	Common/uncommon: hypothermia Rare: spontaneously resolving hypotension or desaturation
Ketamine	200–400	100–300	3–10	1–3	25–50	Common/uncommon: spontaneously resolving desaturation nausea, vomiting, cardiorespiratory effects Rare: stridor, laryngospasm agitation

According to [8, 9, 11, 32, 34, 36, 38, 40, 41].

VIA INTRANASALE

Midazolam 0.2-0.3 mg/kg effetto in 5-10', ripetibile dopo 10-15'

o *in alternativa*

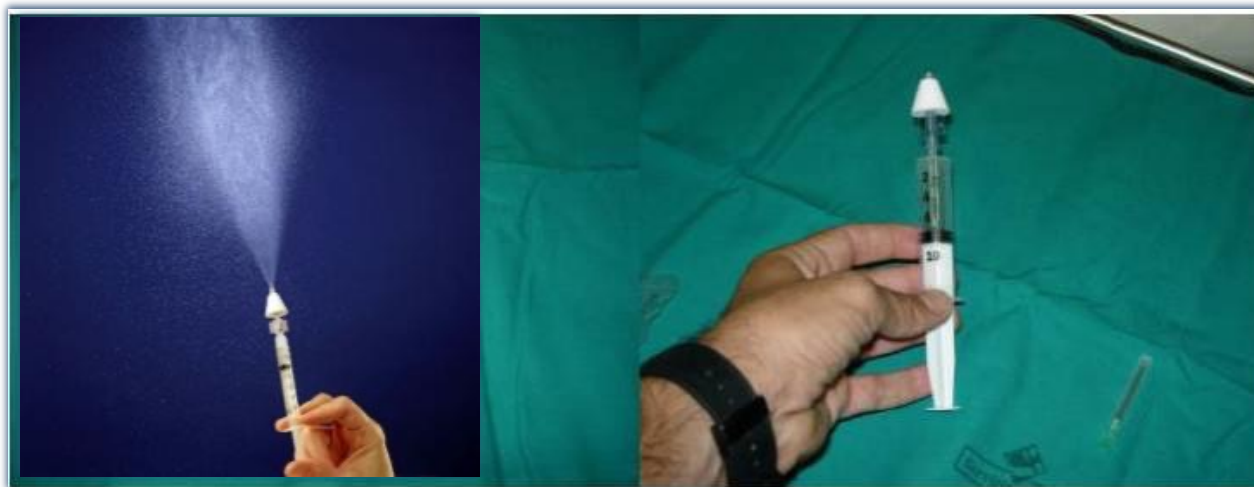
Dexmedetomidine 2.5 mcg/kg effetto in 15-30' ripetibile dopo 30'

+

Ketamina 2 mg/kg effetto in 3-10'

Fentanile 2 mcg/kg effetto in 2-5'

Massimo 0.5 ml/narice dopo averle
bene pulite



TAKE HOME MESSAGES

1. Sedoanalgesia per CICC nel neonato fattibile anche in TIN
2. Trovare l'equilibrio, nel neonato non intubato, tra analgesia, immobilità e respiro spontaneo richiede conoscenza del neonato e dei farmaci impiegati
3. Possibile tolleranza a oppioidi e benzodiazepine nei neonati ex-prematuri, già esposti ad analgo-sedazione con necessità di maggiori boli di ketamina
4. Necessità di RCTs



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!