



Grunddokument till nationella riktlinjer för

# Farmakologisk behandling av smärta och illamående i samband med tonsilloperationer på barn och ungdomar

E. Ericsson<sup>1</sup>, M. Brattwall<sup>2</sup>, S Lundeberg<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Avd. f omvårdnad, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet, Linköping.  
E-post: Elisabeth.Ericsson@liu.se

<sup>2</sup> Anestesi och intensivvårdskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal, Mölndal.  
E-post: Metha.Brattwall@vgregion.se

<sup>3</sup> Smärtbehandlingsenheten, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm.  
E-post: Stefan.Lundeberg@karolinska.se

**Initialt vid arbete av detta dokument bidrog också nu bortgångna Mats Karling, Anestesi och intensivvårdskliniken Norrlands universitetssjukhus, Umeå.**

## FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV SMÄRTA OCH ILLAMÅENDE I SAMBAND MED TONSILLOTOMI OCH TONSILLEKTOMI PÅ BARN OCH UNGDOMAR (< 18 ÅR)

I Sverige utförs 13 000 tonsilloperationer varje år, över 50% utförs på barn under 15 år (1, 2). Tonsilloperation medför svår och långvarig smärta samt hög frekvens av illamående (3, 4).

Smärtan är ofta värst dag 3 till 5 efter tonsillektomi. Tonsillotomi ger generellt upphov till mindre smärta än tonsillektomi. Dehydrering och sämre näringsintag kan vara en orsak till större smärtproblematik vid tonsillektomier (5). Äldre barn som genomfört tonsilloperation skattar högre postoperativ smärta vilket kräver ökat behov av analgetika (6, 7).

Olika interventioner inklusive farmakologiska används för att behandla och förebygga smärta och illamående. De vanligaste systemiska analgetika som används är paracetamol, COX-hämmare samt opioider. Användande av opioider vid tonsillektomi på barn med och obstruktiv sömnapné kan ge upphov till allvarliga komplikationer (4). Alfa-2 adrenerga agonister som klonidin har en analgetisk effekt utan påverkan på andningsdriven. Klonidin kan vara ett bra komplement då paracetamol i kombination med COX-hämmare inte har tillräcklig analgetisk effekt (8, 9). Olika regionala metoder med bl. a. lokalbedövningsmedel används också med viss effekt.

### STEROIDER

Steroider har använts för att förebygga både smärta och illamående (10, 11). En metastudie har visat att steroidmedicinering leder till viss reduktion av smärta utan några sideeffekter (12), leder dessutom till en halvering av illamåendefrekvensen första postoperativa dygnet och en snabbare återgång till ätande (11, 13). Det är inte klart vilken dos av dexametason som ska användas för att uppnå analgetisk och antiemetisk effekt men några studier har visat att så låga doser som 50 mikrog/kg av dexametason kan vara tillräckligt (10, 14, 15). Dexametason har visat sig kunna ge ökad risk för blödning, men först vid doser på 0,5 mg/kg (16). De flesta studier som beskriver steroidanvändning vid tonsilloperation har använt dexametason, ett preparat som inte finns tillgängligt i injektionsform i Sverige. Betametason kan användas istället. Betametason är 1,25 gånger mer potent än dexametason.

**COX-HÄMMARE**

Cyklooxygenas (COX)-hämmande preparat har visat god effekt mot smärta och ger mindre illamående än t. ex. opioider. Vissa farhågor har framförts att dessa skulle kunna öka risken för postoperativa blödningar, som kan vara livshotande. Blödningsrisken är främst förknippad med trombocytpåverkan men denna kvarstår endast så länge effekten finns av läkemedlet. Däremot, vid behandling med ASA blir trombocytpåverkan kvar tills det bildats nya trombocyter. Ett stort antal studier har inte visat någon ökad blödningsrisk i samband med NSAID-behandling (17–22). COX hämmande preparat kan tillföras efter ingreppet (då onormal blödningsbenägenhet har uteslutits) med samma effektivitet som före (22–24). De medel som studerats är diklofenak (25, 26), ketoprofen (27, 28), ketorolac (toradol) (23) och ibuprofen (21, 29–31). Ibuprofen kan användas till barn från 6 månaders ålder i dosen 5–10 mg/kg x 3–4. Det finns en tendens i materialet som visar att toradol och ibuprofen skulle kunna öka risken för blödning men ej diklofenak. Toradol har en uttalad COX-1 hämmande profil och ger teoretiskt störst blödningspåverkan jämfört med ibuprofen och diklofenak. Diklofenak kan användas från 1 års ålder med dosen 1 mg/kg x 2–3 (25). Ketoprofen är välstuderat på barn (3–5 mg/kg/dygn uppdelat på 2–3 doser men finns bara som tabletter).

COX-2 selektiva läkemedel (ingen trombocytpåverkan) finns inte registrerade för användning till barn men har använts kliniskt under många år på de större barnklinikerna i form av celecoxib, 2–4 mg/kg x 1–2. En kapsel med 100 mg Celecoxib kan ges till barn över 25 kg. Pulvret i kapseln kan strös på t.ex. yoghurt eller blandas ut i äppelsaft om kapseln är svår att svälja. Parecoxib är en COX-2 hämmare för intravenöst bruk (0,5 mg/kg) som använts kliniskt till barn över 2 års ålder. Celecoxib och parecoxib ska inte ges till patienter med känd sulfa allergi. Etoricoxib i kapselform kan vara ett alternativ som premedicinering till större barn.

**PARACETAMOL**

Paracetamols effekt sker huvudsakligen via centrala mekanismer. Paracetamol verkar bland annat via hämning av centrala COX system, dvs. stimulering av nedåtgående serotonerga banor samt via cannabinoidreceptorn (32). Ingen trombocytpåverkan av betydelse finns. Paracetamol ska ges regelbundet för optimal analgetisk effekt.

Vanliga enterala doser av paracetamol, 10–15 mg/kg ger inte bättre effekt än placebo vid postoperativ smärta. En initial laddningsdos oralt på 40 mg/kg eller rektalt 60 mg/kg följt av 20 mg/kg x 4 ger adekvata serumkoncentrationer under första dygnet (33). En oral initial dos på 40 mg/kg ger också bättre analgesi med adekvata serumkoncentrationer än samma dos rektalt (34). Biotillgängligheten för rektal medicinering är något lägre än för oral eftersom paracetamol huvudsakligen tas upp i tunntarmen (35) så ger oralt tillfört paracetamol sämre effekt postoperativt (36) vid nedsatt ventrikeltömning. Rektalt tillfört paracetamol är mer variabelt och oförutsägbart och kan ta längre tid att verka än oralt eller intravenöst tillfört paracetamol (37).

Vid postoperativ smärtlindring rekommenderas till friska barn en per oral tillförsel av paracetamol på 80–100 mg/kg/d uppdelat på 4 dostillfällen i 3 dygn (20–25 mg/kg x 4). Efter tre dygn ska dosen reduceras med 25% t.ex. genom att en dos tas bort från dygn 4 eller att dosen reduceras vid administrering 4 gånger/dygn. Vid bristande näringsintag ska dosen av paracetamol reduceras ytterligare för att minska risken för toxiska bieffekter (38). Vid nedsatt vätske- och näringsintag vid postoperativ dag fyra bör sjukhuset kontaktas för att sätta in åtgärder beroende på orsak till problem med intag.

Kliniskt effektiva plasmanivåer och därmed säkrast effekt har intravenöst tillfört paracetamol (39). Därför bör intravenöst paracetamol användas som administreringsätt under den första postoperativa tiden när barnet är inlagd på sjukhuset. Rekommenderad dosering av intravenöst paracetamol är 15–20 mg/kg x 4. Om barnet vårdas inlagd på sjukhus är det en fördel att fortsätta med intravenöst paracetamol under första dygnet. Övergång till per oral tillförsel är lämplig då magtarmmotoriken har återfått normal funktion.

**ALFA-2 ADRENERGA AGONISTER (KLONIDIN, DEXMEDETOMIDINE)**

Klonidin har en analgetisk effekt utan påverkan på andningscentrum (= säkrare alternativ för att slippa använda höga opioiddoser t.ex. vid OSAS) och ger i påtagligt mindre grad upphov till illamående och obstipation jämfört med opioider (40). Bieffekten är fr. a. sedering vilken är dosberoende (41). I samband med anestesi minskar smärtsensitisering då alfa-2 agonister används och mindre anestetikaunderhåll behövs (9, 42–44). En metaanalys har påvisat fördelar med att använda klonidin jämfört med midazolam som premedicinering (42). Ett flertal studier har påvisat en lägre incidens av postoperativ agitation när klonidin eller dexmedetomidine administrerats peroperativt (45, 46, 47).

Den analgetiska effekten av klonidin har vanligtvis studerats som adjuvantia till lokalbedövningsmedel. Det har diskuterats om det är den centrala effekten av klonidin eller effekt på lokal nivå som bidrar till huvudsakliga analgetiska effekten. Klonidin har använts rutinmässigt som analgetikum under 15 års tid på de större barnsjukhusen i Sverige. Sammanfattningsvis finns det en stor klinisk evidens av användandet av klonidin för smärtlindring till barn och ungdomar, både vid procedurer och vid postoperativ analgetika behandling. Ur ett kliniskt perspektiv är klonidin ett säkert läkemedel med ett gynnsamt biverkningsmönster. Klonidin och dexmedetomidine ska dock inte ges till patienter med hjärtrytmrubbningar, se nedan. Säkerhetsrapporter för klonidin finns från Food and Drug Administration (FDA) i USA avseende användning av klonidin till barn och ungdomar 48. Enligt FDA finns det ingen kontraindikation för att blanda preparat som klonidin och ADH medicinering i form av stimulantia. FASS texten för klonidin är i detta avseende felaktig utgående från aktuella rön. Klonidin ingår som rekommenderat basanalgetikum vid behandling av postoperativ smärta enligt SFAIs riktlinjer (Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård).

Klonidin och dexmedetomidine har studerats i begränsad omfattning i samband med tonsillektomi (8, 43). Barnen blir mer sederade med klonidin men får lika god effekt på postoperativ smärta och illamående jämfört med behandling-kombinationen midazolam och opioder (49–51).

Klonidin finns som injektionslösning, tabletter (Catapresan licenspreparat) samt som oral mixtur (extempore beredning). Vid hemgång, om patienten har behov för extra smärtstillning, rekommenderas att patienten får med sig klonidin hem av praktiska skäl då apoteken idag sällan har läkemedlet på lager.

Alfa-2 adrenerga agonister har även effekt på vasomotorcentrum och kan ge upphov till bradykardi fr.a. hos mindre barn. Tendensen till bradykardi är sällan något kliniskt problem. Betänk att minskad smärta och stress även ger en sänkt hjärtfrekvens. På grund av påverkan på vasomotorcentrum ska inte klonidin och dexmedetomidine ges till barn med retledningshinder som AV block II och III.

#### OPIOIDER

Opioider (förutom under anestesi) kan behövas då övrig smärtlindring inte är tillräcklig (40, 52, 53). Opioider i form av morfin, oxikodon och ketobemidon rekommenderas i första hand. Morfin och oxikodon finns som mixtur vilket underlättar intag och dosering till mindre barn. Alla dessa opioider är ekvipotenta parenteralt (samma mg/kg) men ej peroralt, interindividuella skillnader finns. Därför är dosen alltid individuell och om möjligt bör en dos prövas ut på sjukhuset innan hemgång. Om detta inte är möjligt är det viktigt att man börjar med en lägre dos som kan ökas vid behov.

Kodein som ingår i kombinationspreparat med paracetamol bör undvikas. Kodein metaboliseras till morfin som står för den huvudsakliga analgetiska effekten. En stor del av barn under 6 års ålder har en mycket begränsad metabolism och får därför ingen analgetisk effekt av kodein. Det finns även en grupp av barn som metaboliserar kodein till en hög grad och uppnår nivåer som kan vara farliga. Food and Drug Administration i USA (FDA) har gått ut med varningar (2012) avseende kodein till barn (4, 54, 55). Det finns fallbeskrivningar med dödsfall hos barn med obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS), som genomgått tonsilloperationer (4, 53, 56). Barn med OSAS och med nattlig saturation under 85% preoperativt har en ökad känslighet för morfin och troligen även för andra opioider (57). Kodein ska inte längre användas till barn och ungdomar (58, 59) utan istället andra opioider som morfin eller oxikodon.

Tramadol har flera verkningsmekanismer varav en svag, försumbar opioideffekt. Även för tramadol så är det en metabolit som ger opioideffekten. Biverkningsmönstret består av illamående, obstipation och hos vissa barn konfusion sannolikt beroende på den serotonerga effekten (60). Tramadol rekommenderas inte till barn och ungdomar för behandling av post operativ smärta.

I sällsynta fall finns det en risk för opioiders påverkan på andningscentrum som är individuell och dosberoende. Risken för andningspåverkan är ökad vid OSAS vilket måste tas hänsyn till när opioider behöver användas postoperativt. Det är därför viktigt att om möjligt prova ut lämplig dos på individuell bas. Opioider har en biverkningsprofil med obstipation och illamående. Om opioider används som en del av smärtbehandlingen bör instruktioner ges om föda som är laxerande. Det finns även läkemedel som kan användas vid obstipationsproblematik.

**KETAMIN**

Perioperativt tillfört ketamin i subanestetiska doser 0,25–0,5 mg/kg har studerats men har i vissa studier inte visat tillföra något jämfört med sedvanlig postoperativ analgesi med morfin (61–63). Antalet studier är begränsade men det finns ett stort intresse av att använda s-ketamin/ketamin som en del av anestesi (64–68) då ketamin ej är andningsdeprimerande. Att rutinmässigt använda ketamin i det postoperativa förloppet är idag inte aktuellt som rutinbehandling.

**INFILTRATION AV LOKALBEDÖVNING I OPERATIONSOMRÅDET**

Två metastudier finns presenterade (69, 70). Den senaste visar måttlig effekt på smärta men rapporterade samtidigt allvarliga biverkningar. Det finns studier som visar att en infiltrationsanestesi med en blandning av bupivacain och klonidin förlänger och förbättrar analgesin (71) men endast kortvarigt direkt postoperativt (72). Operationstekniken vid tonsillotomi innebär ofta infiltration av lokalanestetika, bupivacain medan teknikerna varierar vid tonsillektomi. Lika bra eller bättre effekt som infiltrationsanestesi kan fås om man har lokalbedövningsindränkta kompresser som läggs på sårytan. Denna metod verkar dessutom ha mindre biverkningar (69, 73, 74).

**SMÄRTBEHANDLING I HEMMET**

För att uppnå bra smärtbehandling i hemmet måste föräldrarna förstå vikten av att använda analgetika som ordinerat regelbundet samt att de kan tolka barnets smärtsignaler rätt. Rädsla för biverkningar kan få föräldrarna att underutnyttja smärtstillande medel (75).

Få studier har gjorts vad gäller analgetika i hemmet. En beskriver ketoprofen 3–5 mg/kg/dygn i 5 dagar med paracetamol/kodein vb. Cirka 50% av de patienter som behövde extra analgetika under första veckan och hälften använde analgetika fortfarande efter 3 veckor (28). (Kodein är inte längre rekommenderat till barn (4)). Randomiserade studier mellan tonsillotomi och tonsillektomi med 14 dagarsuppföljning visade att kombination paracetamol och diklofenak var otillräckligt i tonsillektomi grupperna de första sex dagarna hos 40% av barnen (5–15 år) och för 75% av ungdomarna (16–25 år) (6).

Eftersom det ofta är otillräckligt med COX-hämmande läkemedel och paracetamol vid tonsillektomi kan ytterligare analgetika behövas. En multimodal behandlingsstrategi ska användas för att åstadkomma en så bra analgetisk effekt som möjligt med minsta tänkbara biverkningsmönster. Analgetika ska ges regelbundet, i rätt dosering och inte vid behov vilket är särskilt viktigt för att få optimal effekt av paracetamol. Vid otillräcklig analgetisk effekt kan COX hämmare och paracetamol i första hand kompletteras med klonidin och i andra hand med någon opioid. Smärtan efter tonsillektomi är ofta som kraftigast omkring dag 3–5 varför analgetikabehandlingen ska planeras vid utskrivningen och som minst sträcka sig över en veckas tid. Om patienten inte kan få i sig tillräckligt med vätska eller näring ska kontakt tas med sjukhuset för åtgärd. Tillräckligt näringsintag är viktigt för att kunna ha en kontinuerlig behandling med paracetamol. Bristande näringstag kan leda till ökad toxicitet av paracetamol.

**BEHANDLING AV ILLAMÅENDE**

Illamående både på sjukhuset och i hemmet är vanligt (50%) (4, 75). Profylax som anestesiinduktion med propofol samt betametason har visat sig effektivt. Antiserotonerga medel och metoklopramid är till viss grad effektiva medel som profylax (76) men behäftat med biverkningar. Generellt rekommenderas inte antiemetisk profylax förutom till de barn som har uppvisat ökad känslighet för illamående och kräkningar (tidigare anestesi, åksjuka).

Behandling: Intravenösa medel som prometazin (licenspreparat Lergigan), proklorperazin (licenspreparat Stemetil), droperidol (77) och serotoninagonister (ondansetron, granisteron mm) är alla effektiva. Man bör eftersträva en kombination av olika effekter via olika receptorer för att åstadkomma bäst effekt. Metoklopramid (Primperan) kan ge besvärliga extrapyramidala biverkningar på barn. Antiserotonergika hämmar kräkreflexen och kan på så sätt maskera pågående blödningar (78). Prometazine ska inte användas på barn under 2 år, droperidol inte till de med långt QT-syndrom. För hembruk kan munlösligt ondansetron användas (79).

Det finns även möjlighet att påverka illamående med att stimulera akupunkturpunkter på underarmen. Antingen med direkt akupressur eller med hjälp av illamåendeband som kan köpas på apotek eller medicinska hjälpmedelsbutiker.

## SAMMANFATTNING OCH REKOMMENDATIONER

**Premedicinering** kan göras enligt sjukhusets vanliga rutiner. En möjlig kombination som oral premedicinering (= start av multimodal smärtbehandling) är paracetamol (40 mg/kg), klonidin (2–3 mikrog/kg) och betametason (0,2 mg/kg, max 8 mg) enligt kroppsvikt eller 4 mg vid vikt under 50 kg, 8 mg vid vikt över 50 kg som ges cirka 90 minuter innan anestesistart.

Alternativt ges ovanstående läkemedel i samband med inledningen av anesthesin men med doseringsförslag som anges under smärtbehandling per operativt nedan.

### Smärtbehandling peroperativt

Paracetamol bör ges intravenöst (20 mg/kg) och intravenöst betametason (0,2 mg/kg) om inte det ingått i premedicineringen. Vid slutet av operationen ges en dos av COX hämmare (diklofenak 1 mg/kg rektalt eller intravenöst, alternativt ibuprofen 5–7 mg/kg rektalt). Om klonidin inte givits som premedicinering kan en intravenös dos ges vid inledningen av anesthesin, 1 mikrog/kg intravenöst. Med klonidin kan övriga underhållsanestetika ofta reduceras med cirka 25%. För att minska den tidiga smärtan kan också kompresser indränkta med bupivacain 5 mg/ml läggas på sårområdet i cirka 5 minuter.

Initial postoperativ smärta behandlas med intravenösa opioider, paracetamol och klonidin titrerat till för individen acceptabel smärtnivå. Smärtskattning ska göras med ålderadekvat instrument.

### Illamående, profylax och behandling

I samband med anesthesiinledningen ges betametason samt vid indikation ondansetron 0,1 mg/kg för att förbygga postoperativt illamående. Behandling kan ske med ondansetron 0,1 mg/kg, prometazin 0,1 mg/kg (licenspreparat) eller droperidol 30 mikrog/kg. En kombination av antiemetika ger bättre effekt. En fördel är att inducera anesthesin med propofol om intravenös infart finns.

### Smärtbehandling i hemmet

Paracetamol 24 mg/kg x 4 i tre dygn och därefter minska till 18 mg/kg x 4 (paracetamolmixturen är 24 mg/ml vilket innebär att den initiala behandlingen blir 1 ml/kg x 4 om mixturen används). Kombinerar paracetamol med COX-hämmare ibuprofen 5–7 mg/kg x 4 eller diklofenak 1–1,5 mg/kg x 3. Vid blödningsrisk kan selektiv COX-2 hämmare användas, celecoxib 2 mg/kg x 2, som alternativ till ibuprofen och diklofenak. COX hämmare och paracetamol utgör basen i analgetikabehandlingen och ska ges regelbundet.

För ytterligare smärtbehandling kan t. ex klonidin ges i dosen 1–2 mikrog/kg x 3 per os. Opioider kan behövas i vissa fall men insättning bör göras efter kontakt med ÖNH kliniken. Ur praktisk synvinkel rekommenderas att doser av klonidin- eller opioidmixtur (oxikodon eller morfin) dras upp i sprutor med engångsdoser när analgetika skickas med vid utskrivningen. Antalet doser som skickas hem med patienten bestäms av behovet och lokala rutiner. När smärtan avklarar kan man börja sätta ut analgetika: först opioider, därefter klonidin, paracetamol och sist COX hämmare. (Enstaka doser av COX hämmare ger en bättre analgetisk effekt än enstaka doser av paracetamol).

Smärtbehandling kan behövas upp till 2–3 veckor efter tonsillektomi, och drygt en vecka efter tonsillotomi. Vid tonsillotomi räcker det oftast med paracetamol kombinerat med COX-hämmare. Som förslag i nationella riktlinjer föreslås en behandlingstid med COX-hämmare i kombination med paracetamol i 3–5 dygn vid tonsillotomi och 5–8 dygn vid tonsillektomi.

## REFERENSER

1. Hultcrantz E, Ericsson E, Hemlin C et al. Paradigm shift in Sweden from tonsillectomy to tonsillotomy for children with upper airway obstructive symptoms due to tonsillar hypertrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013.
2. Kvalitetsregistret ÖNH. Årsrapport tonsilloperation 2011. November 2012 [https://kvalitet.onh.nu/Top/samlat\\_dokument.asp](https://kvalitet.onh.nu/Top/samlat_dokument.asp).
3. Karling M, Stenlund H, Hagglof B. Child behaviour after anaesthesia: associated risk factors. *Acta Paediatr* 2007; 96:740-747.
4. Subramanyam R, Varughese A, Willging JP, Sadhasivam S. Future of pediatric tonsillectomy and perioperative outcomes. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2013; 77:194-199.
5. Schmidt R, Herzog A, Cook S, O'Reilly R, Deutsch E, Reilly J. Complications of tonsillectomy: a comparison of techniques. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2007; 133:925-928.
6. Ericsson E. Health and well-being of children and young adults in relation to surgery of the tonsils, Doctoral thesis, Linköping University, Faculty of Health Science, Linköping, Sweden, 2007.
7. Lavy JA. Post-tonsillectomy pain: the difference between younger and older patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 1997; 42:11-15.
8. Reimer EJ, Dunn GS, Montgomery CJ, Sanderson PM, Scheepers LD, Merrick PM. The effectiveness of clonidine as an analgesic in paediatric adenotonsillectomy. *Can J Anaesth* 1998; 45:1162-1167.
9. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simoes CM, Auler JO, Jr. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatric anaesthesia* 2007; 17:667-674.
10. Djalali A. Is there a Role for IV Dexamethasone in Perioperative Pain Management. *J Anesth Clin Res* 2012; 3:e107.
11. Steward DL, Grisel J, Meinzen-Derr J. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. The Cochrane database of systematic reviews 2011:CD003997.
12. Afman CE, Welge JA, Steward DL. Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:181-186.
13. Steward DL, Welge JA, Myer CM. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. The Cochrane database of systematic reviews 2003:CD003997.
14. Mathew PJ, Madan R, Subramaniam R et al. Efficacy of low-dose dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting following strabismus repair in children. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:372-376.
15. Celiker V, Celebi N, Canbay O, Basgul E, Aypar U. Minimum effective dose of dexamethasone after tonsillectomy. *Paediatric anaesthesia* 2004; 14:666-669.
16. Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C et al. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300:2621-2630.
17. Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. The Cochrane database of systematic reviews 2005:CD003591.
18. Kim MK, Lee JW, Kim MG, Ha SY, Lee JS, Yeo SG. Analysis of prognostic factors for postoperative bleeding after tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:977-981.
19. Krishna S, Hughes LF, Lin SY. Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery* 2003; 129:1086-1089.
20. Tolska HK, Takala A, Pitkaniemi J, Jero J. Post-tonsillectomy haemorrhage more common than previously described – an institutional chart review. *Acta Otolaryngol* 2013; 133:181-186.
21. Yaman H, Belada A, Yilmaz S. The effect of ibuprofen on postoperative hemorrhage following tonsillectomy in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:615-617.
22. Riggan L, Sommer D, Koren G, Ramakrishna J. A 2013 Updated Systematic Review & Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials; No Apparent Effects of Non Steroidal Anti-inflammatory Agents on the Risk of Bleeding After Tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 2013.
23. Romsing J, Ostergaard D, Walther-Larsen S, Valentin N. Analgesic efficacy and safety of preoperative versus postoperative ketorolac in paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:770-775.
24. Kokki H, Salonen A. Comparison of pre- and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. *Paediatric anaesthesia* 2002; 12:162-167.
25. Romsing J, Ostergaard D, Drozdziwicz D, Schultz P, Ravn G. Diclofenac or acetaminophen for analgesia in paediatric tonsillectomy outpatients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:291-295.
26. van der Marel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacqz-Aigrain E, Tibboel D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Paediatric anaesthesia* 2004; 14:443-451.
27. Kokki H, Salonen A, Nikanne E. Perioperative intravenous ketoprofen neither prolongs operation time nor delays discharge after adenoidectomy in children. *Paediatric anaesthesia* 2001; 11:59-64.
28. Salonen A, Kokki H, Nuutinen J. The effect of ketoprofen on recovery after tonsillectomy in children: a 3-week follow-up study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2002; 62:143-150.
29. St Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:76-82.
30. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119:492-496.
31. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *British journal of anaesthesia* 2002; 88:72-77.

32. Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia* 2009; 64:65-72.
33. Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, Henthorn TK, Hall SC, Cote CJ. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology* 2001; 94:385-389.
34. Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G. Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:669-673.
35. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1973; 47:415-421.
36. van der Marel CD, van Lingen RA, Pluim MA et al. Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:82-90.
37. Montgomery CJ, McCormack JP, Reichert CC, Marsland CP. Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg<sup>-1</sup>) rectal acetaminophen in children. *Can J Anaesth* 1995; 42:982-986.
38. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:125-134.
39. Singla NK, Parulan C, Samson Ret al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract* 2012; 12:523-532.
40. Lonnqvist PA, Morton NS. Paediatric day-case anaesthesia and pain control. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:617-621.
41. Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, Kilinc LT, Erol MK, Lerman J. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Paediatric anaesthesia* 2012.
42. Dahmani S, Brasher C, Stany let al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:397-402.
43. Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesthesia and analgesia* 2010; 111:490-495.
44. Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Paediatric anaesthesia* 2010; 20:256-264.
45. Kulka PJ, Bressen M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesthesia and analgesia* 2001; 93:335-338, 332nd contents page.
46. Tesoro S, Mezzetti D, Marchesini L, Peduto VA. Clonidine treatment for agitation in children after sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 2005; 101:1619-1622.
47. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, Graf BM, Martin E, Motsch J. Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *British journal of anaesthesia* 2002; 88:790-796.
48. Food and Drug Administration FDA. Pediatric Postmarket, Adverse Event Review <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisory-Committee/UCM317377.pdf>. 2012. Accessed 20130407
49. Freeman KO, Connelly NR, Schwartz D, Jacobs BR, Schreibstein JM, Gibson C. Analgesia for paediatric tonsillectomy and adenoidectomy with intramuscular clonidine. *Paediatric anaesthesia* 2002; 12:617-620.
50. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesthesia and analgesia* 2001; 92:56-61.
51. Bergendahl HT, Lonnqvist PA, Eksborg Set al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1292-1300.
52. Morton NS. Management of postoperative pain in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92:ep14-19.
53. Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård. <http://sfai.se/riktlinjer/sm%C3%A4rtlindring-av-barn>. Accessed 20130304.
54. Food and Drug Administration FDA. FDA warns of risk of death from codeine use in some children following surgeries <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm315601.htm>. 20120820. Accessed 20130407
55. Food and Drug Administration FDA. Is Post-Surgery Codeine a Risk for Kids? <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm315497.htm> 20130220. Accessed 20130407.
56. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug--risk with codeine after adenotonsillectomy. *The New England journal of medicine* 2013; 368:2155-2157.
57. Brown KA, Laferriere A, Lakheeram I, Moss IR. Recurrent hypoxemia in children is associated with increased analgesic sensitivity to opiates. *Anesthesiology* 2006; 105:665-669.
58. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation. August 2013 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001829.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001829.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
59. Läkemedelsverket. augusti 2013 <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Begransad-anvandning-av-lakemedel-som-innehaller-kodein-till-barn-och-vissa-vuxna/>. Assessed 20130818
60. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl:2477-2497.
61. Abu-Shahwan I. Ketamine does not reduce postoperative morphine consumption after tonsillectomy in children. *Clin J Pain* 2008; 24:395-398.

62. Batra YK, Shamsah M, Al-Khasti MJ, Rawdhan HJ, Al-Qattan AR, Belani KG. Intraoperative small-dose ketamine does not reduce pain or analgesic consumption during perioperative opioid analgesia in children after tonsillectomy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45:155-160.
63. Marcus RJ, Victoria BA, Rushman SC, Thompson JP. Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *British journal of anaesthesia* 2000; 84:739-742.
64. Dahmani S, Michelet D, Abback P et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatric anaesthesia* 2011; 21:636-652.
65. Elshammaa N, Chidambaran V, Housny W, Thomas J, Zhang X, Michael R. Ketamine as an adjunct to fentanyl improves postoperative analgesia and hastens discharge in children following tonsillectomy - a prospective, double-blinded, randomized study. *Paediatric anaesthesia* 2011; 21:1009-1014.
66. Hasnain F, Janbaz KH, Qureshi MA. Analgesic effect of ketamine and morphine after tonsillectomy in children. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25:599-606.
67. Heidari SM, Mirlahi SZ, Hashemi SJ. Comparison of the preventive analgesic effect of rectal ketamine and rectal acetaminophen after pediatric tonsillectomy. *Int J Prev Med* 2012; 3:S150-155.
68. Safavi M, Honarmand A, Habibabady MR, Baraty S, Aghadavoudi O. Assessing intravenous ketamine and intravenous dexamethasone separately and in combination for early oral intake, vomiting and postoperative pain relief in children following tonsillectomy. *Med Arh* 2012; 66:111-115.
69. Grainger J, Saravanappa N. Local anaesthetic for post-tonsillectomy pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2008; 33:411-419.
70. Hollis LJ, Burton MJ, Millar JM. Perioperative local anaesthesia for reducing pain following tonsillectomy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD001874.
71. Giannoni C, White S, Enneking FK, Morey T. Ropivacaine with or without clonidine improves pediatric tonsillectomy pain. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2001; 127:1265-1270.
72. Moss JR, Cofer S, Hersey S et al. Comparison of clonidine, local anesthetics, and placebo for pain reduction in pediatric tonsillectomy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2011; 137:591-597.
73. Hung T, Moore-Gillon V, Hern J, Hinton A, Patel N. Topical bupivacaine in paediatric day-case tonsillectomy: a prospective randomized controlled trial. *J Laryngol Otol* 2002; 116:33-36.
74. Oghan F, Harputluoglu U, Guclu E, Kocaman B, Ozturk O. Does topical ropivacaine reduce the post-tonsillectomy morbidity in pediatric patients? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2008; 72:361-365.
75. Wiggins SA, Foster RL. Pain after tonsillectomy and adenoidectomy: "ouch it did hurt bad". *Pain Manag Nurs* 2007; 8:156-165.
76. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 2006; 97:593-604.
77. Rita L, Goodarzi M, Seleny F. Effect of low dose droperidol on postoperative vomiting in children. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28:259-262.
78. Hamid SK, Selby IR, Sikich N, Lerman J. Vomiting after adenotonsillectomy in children: a comparison of ondansetron, dimenhydrinate, and placebo. *Anesthesia and analgesia* 1998; 86:496-500.
79. Davis PJ, Fertal KM, Boretsky K et al. The effects of oral ondansetron disintegrating tablets for prevention of at-home emesis in pediatric patients after ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2008; 106:1117-1121, table of contents.