

Richtlijn

**Postoperatieve pijnbehandeling**

# Richtlijn

## Postoperatieve pijnbehandeling

### Colofon

Richtlijn Postoperatieve pijnbehandeling

ISBN: 90-76906-66-1

© Copyright 2003, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)



Postbus 20063, 3502 LB Utrecht

Internet: [www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl)

Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de uitgever.

### Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel. (0172) 47 61 91

E-mailadres: [zuiden@zuidencomm.nl](mailto:zuiden@zuidencomm.nl)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie met methodologische ondersteuning van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering van 27 september 2002. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt afwijking van de richtlijn wenselijk is.

**Initiatief:**

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

**Met methodologische ondersteuning van:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

**In het kader van het programma:**

‘Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen’  
van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

# Inhoudsopgave

<b>Samenstelling werkgroep</b>	7
<b>Algemene inleiding</b>	9
1 <b>Organisatie van postoperatieve pijnbehandeling</b>	17
2 <b>Medicatie</b>	33
3 <b>Epidurale pijnbehandeling</b>	81
4 <b>Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen</b>	127
<b>Aanhangsel Postoperatieve misselijkheid en braken (POMB)</b>	157
<b>Bijlagen</b>	165
1    Literatuursearch	167
2    Terminologie en afkortingen	168
3    Genoemde medicatie	170

### Samenstelling van de werkgroep

- M.H.C. Rohof, anesthesioloog, Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven, voorzitter
- H.J.H. In den Bosch, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris tot augustus 2001
- R.T. van Zelm, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris vanaf mei 2001
- W.K.M. Be, anesthesioloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
- J.J. van den Berg, anesthesioloog, IJsselmeerziekenhuizen, Lelystad
- Mevrouw Dr. A.A. Broekema, anesthesioloog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Dr. M.J.M. Gielen, anesthesioloog, consultant Sint Maartenskliniek, Nijmegen
- Mevrouw M. Giesberts, verpleegkundig consultant postoperatieve pijn, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, afgevaardigd door het Landelijk Netwerk Pijnverpleegkundigen
- Dr. P.L. Houweling, anesthesioloog, Diaconessenhuis, Utrecht
- Mevrouw R.A.J. Janss, anesthesioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mevrouw W.J. Kruik-Kollöffel, Ziekenhuisapotheker, Stg. Apotheek der Deventer Ziekenhuizen, Deventer, afgevaardigd door de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis-apothekers
- Mevrouw J. Lambooi, pijnverpleegkundige, IJsselmeerziekenhuizen, Lelystad, afgevaardigd door het Landelijk Netwerk Pijnverpleegkundigen
- Dr. J.A. van Suijlekom, anesthesioloog, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven
- R.C. Tromp Meesters, anesthesioloog, St Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam
- Mevrouw D.B.M. van der Werff, anesthesioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (thans werkzaam als medisch (sub)afdelingshoofd kinderanesthesiologie/OK WKZ, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht, Utrecht)

### Subgroep Organisatie van postoperatieve pijnbehandeling:

Mevrouw R.A.J. Janss (voorzitter), mevrouw M. Giesberts, mevrouw J. Lambooi

Geraadpleegde deskundigen:

- G. van Andel, uroloog, Onze Lieve Vrouw Gasthuis, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Dr. W.A. Bemelman, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

### Subgroep Medicatie:

J.J. van den Berg (voorzitter), mevrouw W.J. Kruik-Kollöffel, R.C. Tromp Meesters

**Subgroep Epidurale pijnbehandeling:**

Mevrouw Dr. A.A. Broekema (voorzitter), W.K.M. Be, dr. M.J.M. Gielen, dr. P.L. Houweling, dr. J.A. van Suijlekom

**Subgroep Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen:**

Mevrouw D.B.M. van der Werff

Geraadpleegde deskundigen:

- Mevrouw J. Bouwmeester, anesthesioloog, Erasmus Medisch Centrum – Sofia, Rotterdam
- Mevrouw Dr. R. Nijholt, anesthesioloog, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen
- N.M. de Zwaan, anesthesioloog, St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein, voorzitter sectie kinderanesthesiologie NVA

## Algemene inleiding

**Aanleiding**

Alhoewel er de laatste jaren verbetering optreedt, is de kwaliteit van de postoperatieve pijnbehandeling nog zeker niet op het gewenste niveau. De studies van de laatste drie decennia suggereren dat tot 75% van de postoperatieve patiënten nog matige tot ernstige pijn ondervindt.<sup>1,2</sup> Veelal wordt door de anesthesioloog een postoperatief schema afgesproken, wat niet of niet consequent gevolgd wordt en/of dermate rigide is dat geen enkele mogelijkheid tot titratie van de medicatie bij de individuele patiënt aanwezig is. Een onderzoek uit 1994 naar het postoperatieve pijnbehandelingsbeleid in de Nederlandse ziekenhuizen maakt duidelijk dat er nog veel aan de pijnbehandeling schort.<sup>3</sup> Hoewel 89% van de responderende anesthesiologen in dit onderzoek de gemiddelde postoperatieve pijnintensiteit beschreven als 'matig tot zeer ernstig', bleek dit geen directe aanleiding te zijn om het postoperatieve pijnbeleid aan te passen. Het voorschrijven op een 'zo nodig' basis, vooral opioïdtoediening als intramusculair-injectie, was en is in veel ziekenhuizen nog steeds de gebruikelijke gang van zaken, ondanks het feit dat voldoende bekend is dat dit vaak tot onvoldoende resultaat leidt.<sup>4,5</sup>

Het effectief bestrijden van postoperatieve pijn is niet alleen om humanitaire redenen zeer wenselijk, steeds vaker wordt bewezen dat dit belangrijke fysiologische voordelen biedt. Niet alleen verloopt het postoperatieve herstel mede hierdoor soepeler en sneller met meer tevreden patiënten, tevens kan het ontstaan van een chronisch pijnsyndroom gereduceerd worden.<sup>6,7</sup> In diverse landen zijn reeds enkele jaren geleden richtlijnen verschenen.<sup>8-10</sup> De daarin noodzakelijk geachte en beschreven Acute Pijn Service blijkt inderdaad een significante vermindering van de postoperatieve pijn met zich mee te brengen.<sup>11-13</sup> Ondanks alle goede voornemens kost het blijkbaar toch enige tijd om de richtlijn te effectueren: landelijk aanvaarde richtlijnen in de Verenigde Staten (1990) en het Verenigd Koninkrijk (1992) hebben blijkens een onderzoek in 1995 slechts in respectievelijk 42% en <50% van de onderzochte ziekenhuizen geleid tot een volgens de richtlijnen op te zetten Acute Pijn Service.<sup>14,15</sup>

De goede ervaringen in binnen- en buitenland en de aanbevelingen van de European Task Force in 1998 waren aanleiding voor de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) om een werkgroep te formeren met als opdracht een richtlijn Postoperatieve Pijnbehandeling te ontwikkelen, daarbij methodologisch ondersteund door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Samen met het CBO heeft de werkgroep 'Postoperatieve Pijnbehandeling' van de NVA als een van haar eerste activiteiten, als nulmeting, een enquête gehouden naar het beleid rond postoperatieve pijnbehandeling in de Nederlandse ziekenhuizen. Van 73 van de 122 instellingen werd respons ontvangen (61%). 64 van hen (87%) heeft een protocol, 13% niet.

Van 52 instellingen werd het protocol ter inzage aangeleverd. Van deze 52 aangeleverde protocollen werd in 26 (50%) het geheel aan mogelijkheden van postoperatieve pijnbehandeling (epiduraal, ‘patient controlled intravenous analgesia’ (PCA)/‘patient controlled epidural analgesia’ (PCEA), locoregionale technieken, medicamenteus) voor volwassenen én kinderen beschreven; zeven behandelden alleen epiduraal en PCA, zeven protocollen beperkten zich tot kinderen, dagverpleging- of intensive care-patiënten en vijf vormden een combinatie van de laatste twee opties. De resterende zeven protocollen gaven geen uitsluitel of waren in ontwikkeling.

In ‘European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain’ van de European Task Force van september 1998 wordt duidelijk aangegeven dat postoperatieve pijnbehandeling een multidisciplinaire aanpak vereist.<sup>4</sup> Het belang van de verpleegkundige, alsook de gespecialiseerde ‘Acute Pain Nurse’ wordt in dit rapport benadrukt, evenals door de verpleegkundige beroepsgroep zelf.<sup>16</sup> Een pijnmeting en sedatiescore bij gebruik van opioïden wordt essentieel geacht.

Een groot deel (49%) van de door de werkgroep onderzochte protocollen is door meerdere disciplines opgesteld, bij 37% waren de anesthesiologen de initiatiefnemers, de overigen gaven geen duidelijk antwoord. Als doelgroep voor het protocol wordt vooral die van de verpleegkundigen (82%) genoemd, daarnaast de anesthesiologen (78%), de arts-assistenten (61%), en de snijdend specialisten (60%). In 22 van de geënquêteerde instellingen (30%) functioneert een postoperatieve pijnverpleegkundige, in 4% incidenteel en 66% niet. Twintig instellingen (28%) verrichten structureel pijnmetingen, 32 instellingen (44%) incidenteel, 16 instellingen gebruiken geen pijnscores. Wat betreft de sedatiescore was het resultaat veel lager: slechts negen instellingen (12%) werken hier structureel mee.

De belangstelling van de respondenten voor de richtlijn was erg groot: 86% van hen wil op de hoogte gehouden worden en is bereid over de richtlijn mee te denken.

De nulmeting geeft aan, dat, hoewel op de goede weg, slechts in een beperkt aantal gevallen aan de Europese Minimum Standaard voldaan wordt.<sup>4</sup> De positieve houding ten aanzien van de te ontwikkelen richtlijn is echter verheugend.

## Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en behandelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie/behandeling van postoperatieve pijn, en is geschreven voor patiënten met acute postoperatieve pijn, zowel voor volwassenen als voor kinderen. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor lokale protocollen en faciliteert de implementatie hiervan.

## Gebruikers richtlijn

De gebruikers van de richtlijn zijn alle zorgverleners die met een patiënt met postoperatieve pijn te maken krijgen, vooral anesthesiologen, (pijn)verpleegkundigen, anesthesiemedewerkers en snijdend specialisten. Daarnaast zijn er natuurlijk nog andere disciplines bij betrokken.

## Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De volgende onderwerpen wilde het bestuur van de NVA graag in de richtlijn beschreven zien:

- een overzicht van medicamenten, waaronder in ieder geval opioïden, NSAID’s, paracetamol enzovoorts;
- een overzicht van de verschillende technieken voor postoperatieve pijnbehandeling: opioïden intraveneus/intramusculair/oraal, NSAID’s oraal/intraveneus/intramusculair/rectaal, paracetamol oraal/rectaal, epidurale/spinale pijnbehandeling en regionale zenuwblokkades;
- zo mogelijk een koppeling van techniek en medicament aan ingreep of groep van ingrepen;
- benoeming van de voorwaarden waaronder de beschreven technieken veilig kunnen worden toegepast (verpleegafdeling versus intensive care unit (IC), apparatuur, bewaking, tijdsbestek, controle enzovoorts);
- de rol van een nurse- of doctor-based pain service;
- de rol van pre-emptieve pijnbehandeling;
- met bijzondere aandacht voor kinderen.

In overleg met het bestuur van de NVA en de werkgroep werd besloten om de vragen en discussiepunten als volgt te rubriceren:

1. Hoe moet/kan de organisatie en opzet van de postoperatieve pijnbehandeling eruitzien?
2. Welke medicatie wordt daarbij gebruikt met welke toedieningswijze en indicaties bij een ingreep of groep ingrepen?
3. Wanneer moet/kan epidurale/spinale pijnbehandeling gebruikt worden, wanneer PCIA of PCEA, wanneer regionale zenuwblokkades met daarbij te gebruiken middelen? Onder welke voorwaarden zijn deze technieken veilig te gebruiken?
4. Benoem de specifieke zaken voor postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen.

Voor elk van de vragen werd tijdens het ontwikkelen van de richtlijn getracht een antwoord te formuleren zonder de illusie te hebben volledig te kunnen zijn. Alhoewel regionale zenuwblokkades in het eerste concept door de werkgroep beschouwd werden als vooral pre- en peroperatieve anesthesietechnieken, bleek het belang ervan in de postoperatieve pijnbehandeling dermate hoog ingeschaald te worden door een aantal respondenten, dat dit onderwerp alsnog in een apart hoofdstuk toegevoegd is.

Alleen bij pijnbehandeling voor kinderen worden doseringsadviezen vermeld, omdat uit reacties bleek dat hieraan duidelijk behoefte bestond. In de overige hoofdstukken worden de doses alleen als optie aangegeven.

### Samenstelling werkgroep

Het betreft hier een monodisciplinaire richtlijn met multidisciplinair karakter. Om niet alleen vóór, maar ook met betrokken disciplines de richtlijn samen te stellen, werd voor elk van de bovenstaande vier rubrieken een subgroep samengesteld, waarbij in elke groep specifieke deskundigheid toegevoegd werd, ook vanuit andere disciplines.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren in een aantal gevallen gemandateerd door hun vereniging. Na enige initiële verandering was de samenstelling van de werkgroepen en subgroepen uiteindelijk als weergegeven op *pagina 7* en *8*.

### Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar (15 vergaderingen) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Het eerste concept van de richtlijn werd eerst aan een aantal geïnteresseerde leden van de NVA, enkele apothekers en verpleegkundigen met speciale aandacht voor de pijnbehandeling, ter becommentariëring aangeboden. De opmerkingen werden in een tweede concept door de werkgroep verwerkt. Dit concept is op de website van de NVA geplaatst, zodat alle leden er kennis van konden nemen en hun opmerkingen kenbaar konden maken. Op 29 januari 2002 werd in een avondvergadering van de NVA de richtlijn met de leden besproken waarna het definitieve concept op de ledenvergadering van de NVA op 16 maart 2002 ter besluitvorming werd aangeboden.

### Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Uit welke database gezocht werd, wordt in bijlage 1 weergegeven. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen aangaande postoperatieve pijnbehandeling geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

**Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht**

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goedgedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

**Niveau van bewijs van de conclusies:**

1	Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje wetenschappelijke onderbouwing. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een conclusie. De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje overige overwegingen. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

**Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn zoveel mogelijk wetenschappelijk ondersteunde aanbevelingen op medisch-inhoudelijk of medisch-organisatorisch gebied die onder meer tot doel kunnen hebben:

- de arts en patiënt te ondersteunen in het besluitvormingsproces;
- de kwaliteit en de doelmatigheid van het medisch handelen te bevorderen;
- onacceptabele variaties in de praktijkvoering te beperken.

In de tekst van de richtlijn wordt opgenomen in welke gevallen de daarin verwoorde aanbevelingen moeten worden gevolgd. Afhankelijk van de patiënt en de omstandigheden kan en moet van richtlijnen kunnen worden afgeweken, opdat aan specifieke situaties tegemoet kan worden gekomen. (Uit: reglementen, standpunten, richtlijnen & opties van de NVA, december 1999).

**Herziening**

Uiterlijk in 2007 bepaalt de NVA of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

**Literatuur**

1. Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain* 1987;30:69-78.
2. Oden RV. Acute postoperative pain: incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anesth Clin N Am* 1989;7:1-17.
3. Nieuwenhuizen MCO van den, Janss RAJ, Brand R, Kleef JW van. Postoperatieve pijnbehandeling in Nederland NTvG 1994;138:902-6.
4. European Task Force. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain. *Europain*;1998.
5. Rawal N. Ten years of acute pain services: achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:68-73.
6. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesth Clinics of North America* 2000;18:575-99.
7. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative recovery. *Surg Clin North Am* 1999;79:431-43.
8. Practice guidelines for acute pain: management in the perioperative setting—a report by the Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology* 1995;82:1071-81.
9. Acute Pain Management Guidelines Panel. Acute pain management operative or medical procedures and trauma-clinical practice guideline. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, US Dept of Health and Human Services, 1992;Publication 92-0032.
10. Berufsverbandes Deutscher Anesthesisten und der Deutschen Chirurgen Vereinbarung zur Organisation der post-operativen Schmerztherapie. *Anasth Intensivmed* 1993;34:28-32.
11. Sartain JB, Barry JJ. The Impact of an Acute Pain Service on Postoperative Pain Management. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:375-80.
12. Bardiau FM, Braeckman MM, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Effectiveness of an acute pain service inception in a general hospital. *J Clin Anesth* 1999;11:583-9.
13. Miaskowski C, Crews J, Ready BL, Paul S, Ginsberg B. Anesthesia-based pain services improve the quality of post-operative pain management. *Pain* 1999;80:23-9.
14. Harmer M, Davies KA, Lunn JN. A Survey of acute pain services in the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:360-1.
15. Warfield CA, Kahn CH. Acute Pain Management: Programs in US Hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1994;80:832-6.
16. Verpleegkundig Wetenschappelijke Raad – Centraal begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing. Consensus-bijeenkomst verpleegkundige bij pijn: resultaat van de tweede verpleegkundige consensusbijeenkomst. Utrecht:CBO;1994.



## Hoofdstuk 1

# Organisatie van postoperatieve pijnbehandeling

### Inleiding

In dit hoofdstuk komen de organisatorische aspecten van postoperatieve pijnbehandeling aan de orde. Het beleidsmatige gedeelte, de implementatie en de uitvoering van de zorg aan het bed van de patiënt worden in drie afzonderlijke paragrafen beschreven. Het bestaan van continue afstemming tussen deze drie niveaus van de organisatie is de belangrijkste voorwaarde voor succes. De balans tussen wenselijkheid en haalbaarheid komt als rode draad in alle delen van de organisatie terug. Bij de uitvoering heeft deze balans concreet betrekking op de voorwaarden voor effectiviteit en veiligheid (zie *pagina 19* voor een schematisch overzicht). In de onderbouwing is de mate van wetenschappelijk bewijs veelal gevormd op basis van vergelijkend onderzoek. Inherent aan de materie zijn er veel factoren die, niet altijd even goed meetbaar, invloed hebben op de uitkomst van deze onderzoeken, hetgeen terug te zien is in de geleverde mate van bewijs. Echter, ondanks de beperkte mate van leverbaar 'hard' bewijs, is er met de veelheid aan literatuur van deskundigen met erkende expertise, een basis waarop krachtige aanbevelingen kunnen worden gegeven.

### 1.1 Beleid

#### 1.1.1 Multidisciplinair belang

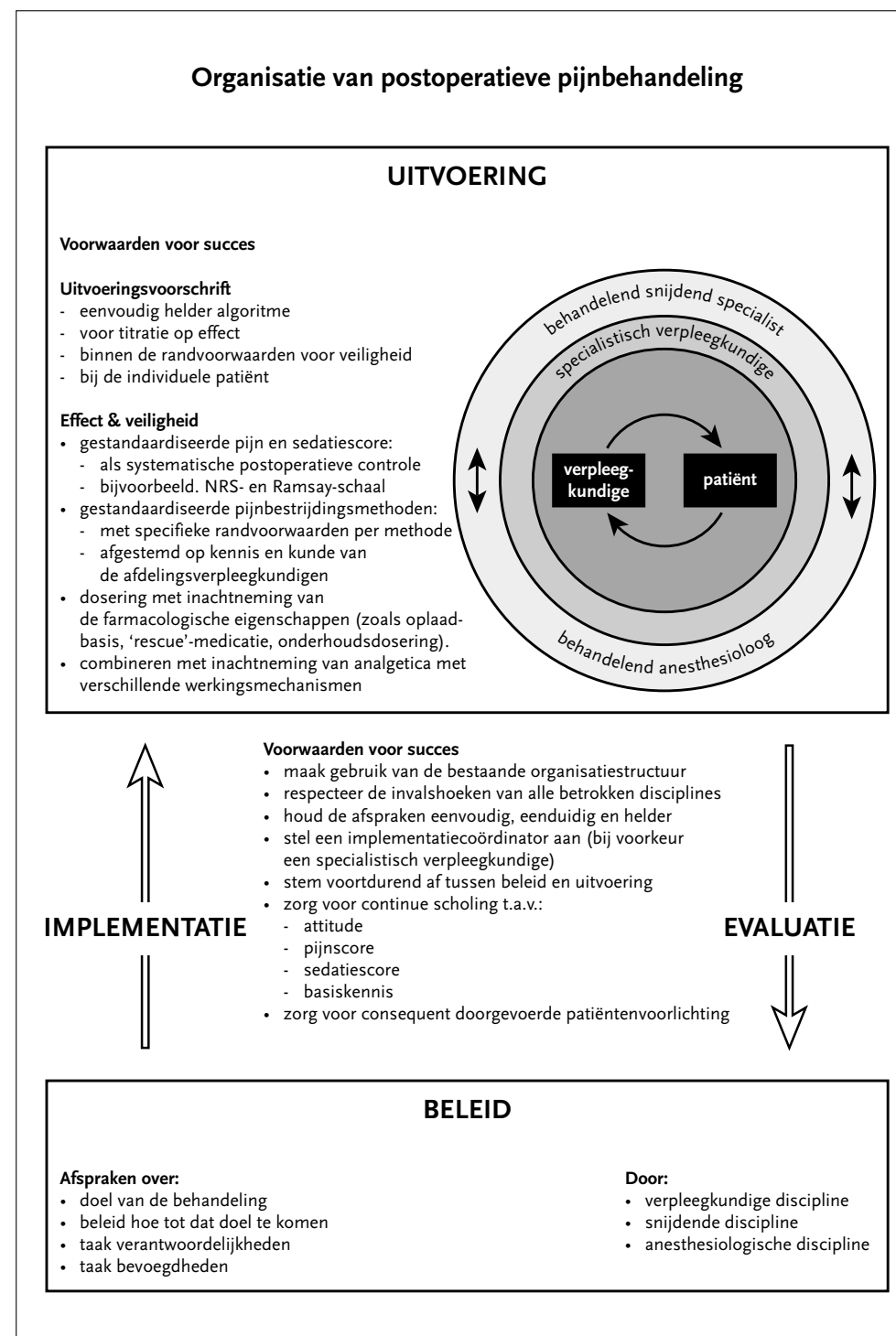
#### Wetenschappelijke onderbouwing

In een aantal studies sinds ongeveer 1990 is het effect van introductie van georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling geëvalueerd met als uitkomst een significante daling van de gemeten postoperatieve pijn en een kortere opnameduur.<sup>1-7</sup> Kehlet vindt dat met name een zogenaamde multimodale aanpak leidt tot een verbetering van de postoperatieve outcome.<sup>8-10</sup> Hierbij is de zorg integraal gericht op de postoperatieve pathofysiologie. Dat betekent behalve pijnbehandeling ook aandacht voor voeding, slaap, mobilisatie enzovoorts. Georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling wordt in de literatuur vaak, maar niet standaard, Acute Pijn Service (APS) genoemd. Uit bovengenoemde studies en ook uit een aantal overzichtsartikelen komt naar voren dat deze zorg een multidisciplinaire benadering behoeft.<sup>11-22</sup> Een groot aantal disciplines kan daarbij een rol spelen maar de verpleegkundige, de snijdend specialist en de

anesthesioloog zijn cruciaal zowel voor het beleidsmatige deel, als voor de implementatie en de uitvoering van deze zorg.

**Conclusies**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat introductie van georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling leidt tot significante vermindering van postoperatieve pijn.  B Sartain 1999 <sup>1</sup> ; Bardiau 1999 <sup>2</sup> ; Tighe 1998 <sup>3</sup> ; Gould 1992 <sup>4</sup> ; Mackintosh 1997 <sup>5</sup> ; Harmer 1998 <sup>6</sup>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat introductie van georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling leidt tot een verkorting van de opnameduur.  B Miaskowski 1999 <sup>7</sup> ; Brodner 2000 <sup>9</sup>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de verpleegkundige, de snijdend specialist en de anesthesioloog betrokken moeten zijn bij de in- en uitvoering van post operatieve pijnbehandeling.  B Gould 1992 <sup>4</sup> ; Miaskowski 1999 <sup>7</sup> C Rawal 1998 <sup>16</sup>



Figuur 1 Schematisch overzicht van de georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling

Er wordt wisselend gesproken over de rol die iedere discipline binnen de organisatie moet vervullen.<sup>16</sup> In de richtlijnen die sinds eind jaren 80 zijn verschenen, zijn in dit kader grofweg twee modellen te onderscheiden die hebben geleid tot een ander soort postoperatieve pijnbehandeling.<sup>21</sup> Het eerste is een model waarbij de anesthesioloog de basis vormt van een pijnservice, die vooral gericht is op geavanceerde vormen van pijnstilling zoals epidurale analgesie en PCIA/PCEA.<sup>1,7,23</sup> Hier wordt technisch hoogstaande zorg geleverd aan een kleine groep postoperatieve patiënten. Per patiënt is deze zorg relatief duur. In het andere model, de ontwikkeling van postoperatieve pijnbehandeling zoals dat met name in Europa gebeurt, staat de verpleegkundige meer centraal in de organisatie, zowel bij de opzet, het onderhoud als bij de uitvoering van de pijnbehandeling. De anesthesioloog heeft hier als deskundige de rol van supervisor.<sup>12,19,22</sup> Deze vorm van zorg is meer gericht op de gehele postoperatieve patiëntenpopulatie en zou per patiënt eenvoudiger en goedkoper zijn.<sup>3</sup> Bij evaluatie van de praktijk wordt ook bij de postoperatieve pijnbehandeling die georganiseerd is volgens het eerste model het belang van een meer centrale rol van de verpleegkundige onderkend en bevestigd. De verpleegkundige discipline heeft deze rol al onderkend en beschreven in het consensusrapport 'Verpleegkunde bij pijn' in 1994.<sup>24</sup> Behalve de operatieve ingreep op zich zijn er nog andere lichamelijke, psychische, sociale en spirituele factoren die pijn kunnen beïnvloeden. Het is noodzakelijk dat de verpleegkundige beschikt over discipline om de deskundigheid omtrent diagnostiek en behandeling met betrekking tot deze dimensies van de pijn verder uit te kunnen bouwen. Het Landelijk Netwerk Pijnverpleegkundigen ontwikkelt momenteel richtlijnen voor verpleegkundige anamnese, pijnonderwijs en postoperatieve pijnbehandeling. Deze kunnen te zijner tijd worden gebruikt als aanvulling op deze richtlijn.

## Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de verpleegkundige discipline centraal moet staan om pijnbehandeling voor alle postoperatieve patiënten kosteneffectief te organiseren.
	B Sartain 1999 <sup>1</sup> ; Tighe 1998 <sup>3</sup>
	D Rawal 1999 <sup>12</sup> ; European Minimum Standards 1998 <sup>19</sup> ; Wulf 1997 <sup>21</sup> , Consensus verpleegkunde bij pijn 1994 <sup>24</sup>

### 1.1.2 Afspraken

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De eerste stap om postoperatieve pijnbehandeling te realiseren in multidisciplinair verband is afstemming over het te voeren pijnbeleid. Het gaat hierbij over het gewenste doel dat gesteld wordt, met betrekking tot effect en veiligheid van de postoperatieve pijnbehandeling en de manier waarop dat doel bereikt zal gaan worden. De literatuur adviseert, enerzijds concreet aan de hand van voorbeelden (hoe wordt een pijnservice in een bepaald ziekenhuis opgezet), anderzijds algemeen, aan de hand van bredere overwegingen.<sup>11,20</sup> Er worden verschillende

voorstellen aangedragen die variëren van simpele controles tot uitgebreide algoritmes, verricht door de afdelingsverpleegkundigen of meer gespecialiseerd personeel.<sup>13-15,25</sup> Eenduidigheid is er over het feit dat er afspraken gemaakt moeten worden over de pijnbehandelingsmethoden die gebruikt (gaan) worden: Waar en aan wie kunnen we wat en hoe veilig toedienen? En over de controle en evaluatie van de pijnbehandelingsmethoden bij de individuele patiënt: Wat moet er gebeuren, wanneer en door wie?

Dat betekent dat er binnen de gemeenschappelijke multidisciplinaire verantwoordelijkheid voor postoperatieve pijnbehandeling duidelijke taakverantwoordelijkheden en bevoegdheden worden omschreven.

## Conclusie

Niveau 4	Het algemene advies is: om postoperatieve pijnbehandeling te organiseren moeten formele afspraken gemaakt worden tussen de betrokken disciplines over het te voeren beleid en wanneer en door wie het wordt uitgevoerd.
	D Wilson 1992 <sup>11</sup> ; Ready 1992 <sup>13</sup> ; Practice guidelines 1995 <sup>14</sup> ; Clinicians Quick Reference Guide 1995 <sup>15</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de verpleegkundige, snijdende en anesthesiologische discipline samen verantwoordelijk zijn voor de postoperatieve pijnbehandeling. Zij stellen een gemeenschappelijk **doel** en maken **beleid** waarin **taakverantwoordelijkheden en bevoegdheden** van de afzonderlijke disciplines duidelijk omschreven zijn.

## 1.2 Implementatie

### 1.2.1 Van richtlijn naar patiëntenzorg

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Ondanks het feit dat er in een aantal landen nationale richtlijnen zijn geformuleerd, lijkt de ontwikkeling van goede postoperatieve pijnbehandeling traag en moeizaam op gang te komen. Blijkbaar zijn er problemen bij de implementatie. De complexiteit van de gepubliceerde richtlijnen zou één van de redenen zijn.<sup>12</sup>

Het multidisciplinaire karakter van de problematiek rondom de postoperatieve patiënt, in de verzuilde medische cultuur, brengt met zich mee dat iedere discipline het belang van de patiënt benadert vanuit zijn eigen invalshoek. In dit verband wordt, in de literatuur, de aanwezigheid van een pijnverpleegkundige (Acute Pain Nurse) met verantwoordelijkheid voor het implementatietraject, maar ook als link tussen de verschillende disciplines bij de uitvoering, herhaaldelijk benadrukt.<sup>1,3,5,12,14,26,27</sup>

Behalve het multidisciplinaire verband worden ook andere oorzaken genoemd die problemen geven bij de implementatie van gestructureerde zorg. Ook het cultuurhistorisch erfgoed ‘pijn hoort erbij’ en verkeerde vooronderstellingen over pijn en pijnbehandeling bij artsen, verpleegkundigen en patiënten wordt als oorzaak aangehaald.<sup>28-32</sup> Implementatie van de richtlijnen betekent dan een gedragsverandering en dat blijkt niet gemakkelijk.<sup>33-35</sup> Om dit te bereiken is een onderbouwd plan nodig dat (ziekenhuis)breed gedragen wordt, waarbij ook de voortgang van de implementatie bewaakt wordt.<sup>18,29,36,37</sup> Dat plan zal tot stand moeten komen aan de hand van overleg tussen de betrokken disciplines. Hierbij zal de balans tussen wenselijkheden (wat is adequate pijnbehandeling?) en mogelijkheden (budget, formatie en organisatiestructuur) in iedere cultuur bepalend zijn voor de keuze van de gebruikte pijnbehandelingsmethoden.

### Conclusies

Niveau 2	Implementatie van georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling verloopt langzamer dan verwacht. Het multidisciplinaire belang, de bestaande attitude ten opzichte van pijn en de complexiteit van de richtlijnen worden als oorzaak genoemd.
	B Sullivan 1994 <sup>31</sup> ; De Rond 2000 <sup>33</sup> ; Devine 1999 <sup>37</sup> C Warfield 1995 <sup>28</sup> ; Wallace 1997 <sup>35</sup> D Rawal 1999 <sup>12</sup> ; Edwards 1990 <sup>32</sup> ; Max 1990 <sup>30</sup> ; Grol 1999 <sup>36</sup>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de aanwezigheid van een speciaal opgeleide verpleegkundige kan bijdragen aan multidisciplinaire afstemming. Dit is van belang voor het implementeren en uitvoeren van georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling.
	B Sartain 1999 <sup>1</sup> ; Tighe 1998 <sup>3</sup> ; Mackintosh 1997 <sup>5</sup> D Rawal 1999 <sup>12</sup> ; Janeti 1994 <sup>27</sup> ; Mather 1994 <sup>26</sup>

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de volgende uitgangspunten van belang zijn voor een succesvolle implementatie:

- maak gebruik van de bestaande organisatiestructuur;
- respecteer de invalshoek van alle betrokken disciplines;
- houd de afspraken eenvoudig, eenduidig en helder;
- stel een implementatiecoördinator aan (bijvoorbeeld een speciaal opgeleide verpleegkundige);
- stel het beleid telkens bij op basis van regelmatige evaluatie van de uitvoering.

### 1.2.2 Scholing

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Behalve het analgeticum zelf, de manier van toediening en de conditie van de patiënt, spelen ook de omstandigheden op de verpleegafdeling een rol bij veiligheid en risico. Het gebruik van een bepaalde pijnbehandelingsmethode wordt meestal geïnitieerd door de anesthesioloog maar de afdelingsverpleegkundige is degene die uitvoert. Onvoldoende afstemming tussen kennis en kunde van de verpleegkundige en de voorgeschreven pijnbehandelingsmethoden kan een bron zijn van onveilige en ‘pijnlijke’ omstandigheden voor de postoperatieve patiënt.<sup>31,35</sup> Scholingsprogramma’s voor verpleegkundigen zijn daarom essentieel om veilige en effectieve pijnbehandeling te garanderen.<sup>12</sup> Scholing behelst meer dan noodzakelijk onderricht in basiskennis betreffende werking, bijwerking, dosering en toedieningsweg van farmaca. Het gaat om een attitudeverandering waarbij de onderbehandeling van postoperatieve pijn opnieuw wordt herkend en gewogen.<sup>27,33,38</sup> Dat geldt voor alle betrokken disciplines.<sup>39</sup> Dit betekent dat voorlichting, scholing en kennisoverdracht daarmee een onderdeel van het implementatietraject wordt dat voortdurend aandacht vraagt.<sup>25</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Kennis van pijn en pijnbehandeling bij afdelingsverpleegkundigen verbetert de attitude ten aanzien van de patiënt met postoperatieve pijn en de veiligheid en effectiviteit van het gevoerde pijnbeleid.
	B De Rond 2000 <sup>33</sup> C Wallace 1997 <sup>35</sup> D Rawal 1999 <sup>12</sup> ; Janeti 1994 <sup>27</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat continue scholing van alle betrokken disciplines en met name de afdelingsverpleegkundige, noodzakelijk is voor implementatie en uitvoering en evaluatie van postoperatieve pijnbehandeling.

Scholing betreft:

- attitude;
- pijnscore;
- sedatiescore;
- basiskennis (pijn, medicatie, werking, bijwerking enzovoorts).

### 1.2.3 Patiëntenvoorlichting

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Ook de mate van kennis en begrip van de postoperatieve patiënt zelf blijkt van belang voor de effectiviteit van het gevoerde pijnbeleid. Enerzijds heeft dat te maken met een zekere kennis over de consequenties van postoperatieve pijn in het kader van postoperatieve morbiditeit. Anderzijds met het begrip van de gebruikte pijnbehandelingstechniek en pijnscoremethode. Invoering van consequent doorgevoerde voorlichting aan de postoperatieve patiënt zou dan ook een uitgangspunt moeten zijn bij de opzet van gestructureerde postoperatieve pijnbehandeling.<sup>4,12,39</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een positieve correlatie bestaat tussen de effectiviteit van de postoperatieve pijnbehandeling en het begrip van de patiënt over pijnbehandelingsmogelijkheden in relatie tot postoperatief herstel.	
	D	Rawal 1999 <sup>12</sup>
	C	Wilder-Smith 1992 <sup>39</sup>
	B	Gould 1992 <sup>4</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat consequent doorgevoerde patiëntenvoorlichting essentieel is voor de uitvoering van goede postoperatieve pijnbehandeling.

### 1.3 Uitvoering

#### 1.3.1 Effectiviteit: Balanceren tussen veiligheid en risico

De toenemende initiatieven om postoperatieve pijnbehandeling te organiseren geven aan dat er behoefte is aan meer effectiviteit. Het feit dat bij uitgebreidere pijnbehandeling de kans op bijwerkingen toeneemt is daarbij geen punt van discussie. Wel zijn er meningsverschillen over de manier waarop maskering van chirurgische complicaties bij effectievere pijnbehandeling moet worden ondervangen.<sup>40-42</sup> Enerzijds wordt gepropageerd minimale doseringen te gebruiken. Hierbij wordt mogelijk ingeboet aan effectiviteit. Er zijn ook 'case reports' over postoperatieve morbiditeit als gevolg van inadequate pijnbehandeling!<sup>43</sup> Anderzijds wordt aanbevolen de patiënt met intensieve pijnstilling uitgebreid te bewaken waardoor organisatie van pijnbehandeling voor de hele postoperatieve patiëntengroep moeilijk, zo niet onhaalbaar wordt.<sup>44,45</sup> In deze paragraaf komen onderwerpen aan de orde die in de literatuur gebruikt worden als handvatten om te komen tot een rationele balans tussen veiligheid en risico bij de uitvoering van effectieve postoperatieve pijnbehandeling.

#### 1.3.1.1 Pijnscore

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een aantal factoren dat een rol speelt bij veiligheid en risico van een effectief pijnbeleid. Eén van de problemen bij pijnbehandeling is het ontbreken van een objectieve pijnmaat. Wanneer pijn net als temperatuur of hemoglobinegehalte meetbaar zou zijn, zou er bij een 'hoge pijnwaarde' een evenredige dosis pijnbehandeling worden toegediend, ongeacht de 'pijnindruk' die de patiënt maakt. Pijnscoresystemen worden gebruikt en ontwikkeld sinds het begin van de vorige eeuw. In eerste instantie alleen als onderzoeksgereedschap, in de laatste decennia steeds meer als klinische parameter voor het controleren en evalueren van postoperatieve pijnbehandeling.<sup>46,47</sup> Bij het ontbreken van een objectieve pijnmaat is de waarde die de patiënt zelf aan zijn pijn toekent de meest betrouwbare indicator voor de mate van zijn pijn.<sup>48</sup> Er is een aantal 'self-report'-pijnscoremethoden dat betrouwbaar en gevalideerd is en daarbij eenvoudig in het gebruik voor zowel de verpleegkundige, de arts en de patiënt.<sup>49</sup> Veelgebruikt zijn de 'verbal/numerical rating scale', de 'categorical rating scale' en de 'visual analogue scale'. Elk van deze schalen kan op grond van eigen voorkeur gekozen worden. Belangrijk is dát gekozen wordt voor één schaal die als standaard pijnscore wordt gebruikt.<sup>50</sup> Gould et al. laten in een onderzoek in 1992 zien dat alleen al de invoering van een gestandaardiseerde pijnmeting als postoperatieve controle op zich, leidt tot minder postoperatieve pijn.<sup>4</sup> Dit onderzoek laat ook zien dat pijnmeting bij beweging of diepe inspiratie een duidelijkere maat is voor de effectiviteit van het gevoerde pijnbeleid dan pijnmeting in rust. Recenter uitgevoerd onderzoek bevestigt dat.<sup>1,6</sup>

#### Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat gestandaardiseerd meten van postoperatieve pijn bijdraagt aan de effectiviteit van de postoperatieve pijnbehandeling.  B Gould 1992 <sup>4</sup> ; Harmer 1998 <sup>6</sup>
Niveau 4	Eenvoudig toepasbare, betrouwbare en gevalideerde pijnmetingsmethodes zijn de 'categorical rating scale', de 'visual analogue scale' en de 'verbal numerical rating scale'.  D Katz 1999 <sup>47</sup> ; Jain 1997 <sup>48</sup> ; Flaherty 1996 <sup>49</sup> ; Acute pain management: scientific evidence 1998 <sup>50</sup>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat pijnmeting bij beweging een betere maat is voor de effectiviteit van het gevoerde pijnbeleid dan pijnmeting in rust.  B Sartain 1999 <sup>1</sup> ; Gould 1992 <sup>4</sup> ; Harmer 1998 <sup>6</sup>

### 1.3.1.2 Sedatiescore

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Een van de risicofactoren is het analgeticum dat gebruikt wordt. Ontwikkeling van nieuwe pijnbehandelingsmethoden beperkt zich voornamelijk tot geavanceerde toedieningswegen en doseringsmogelijkheden van dezelfde traditionele medicatie: de opioïden. De zorg voor de levensbedreigende bijwerking: ademdepressie, blijft echter bestaan.<sup>44,51-52</sup> Uitgebreide bewaking, zoals bijvoorbeeld pulsoximetrie, is een dure en gecompliceerde oplossing. De keerzijde van de medaille is dat het ontbreken van iedere vorm van concrete bewaking op de gewone chirurgische verpleegafdeling te weinig houvast biedt. Angst voor overdosering kan dan leiden tot onderdosering. Controle van alleen de ademfrequentie is onvoldoende. Bradypneu correleert slechts matig met de andere parameters van respiratoire depressie door opioïden. Ademdepressie als gevolg van overdosering wordt wel bijna altijd voorafgegaan door een toenemende sedatie.<sup>48,53,54</sup> Sedatiescore is een eenvoudige basiscontrole, noodzakelijk bij iedere vorm van postoperatieve pijnbehandeling waarbij gebruikgemaakt wordt van opioïden.<sup>51,55</sup> De scoringsmethode volgens Ramsay is een eenvoudig en voldoende betrouwbaar instrument om als postoperatieve standaard te gebruiken.<sup>56</sup>

#### Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het niet voldoende is alleen de ademhalingsfrequentie te controleren voor adequate bewaking van respiratoire depressie als gevolg van opioïden.  B Tsui 1997 <sup>53</sup> D Jain 1997 <sup>48</sup> ; Hobbs 1996 <sup>55</sup>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat ademdepressie als gevolg van overdosering door opioïden, bijna altijd voorafgegaan wordt door een toenemende sedatie.  B Tsui 1997 <sup>53</sup> ; Kafer 1983 <sup>54</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de sedatieschaal volgens Ramsay goed correleert met objectieve sedatiemeting met behulp van auditory evoked potentials.  B Schulte Tamburen 1999 <sup>56</sup>

### 1.3.1.3 Pijnbehandelingsmethoden: methode en uitvoering

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Met geavanceerde methodes als PCIA/PCEA en epidurale toediening kan effectieve pijnbehandeling technisch worden gegarandeerd. De effectiviteit wordt echter niet alleen bepaald door de methode zelf, maar ook door de uitvoering.<sup>57,58</sup> Stacey et al. laten dit in een onderzoek

zien voor PC(I)A.<sup>59</sup> Veilig en effectief voorschrijven impliceert dat deze pijnbehandelingsmethoden gestandaardiseerd worden en vastgelegd in een protocol waarbij voor iedere methode specifieke randvoorwaarden zijn opgenomen. Een randvoorwaarde kan bijvoorbeeld zijn dat op de verpleegafdeling alleen PCIA met morfine wordt gegeven zonder continu-infusie, of dat een opioïd epiduraal niet gecombineerd mag worden met een sedativum.<sup>52</sup> Veilig en effectief toepasbare pijnbehandelingsmethoden worden in dit kader, behalve op grond van literatuur en ervaring, met name bepaald door de lokale situatie op de verpleegafdeling.<sup>12,55</sup> Daarbij weegt het feit dat deze richtlijn is gericht op adequate pijnbehandeling van de gehele postoperatieve patiëntenpopulatie. De pijnbehandeling voor de massa wordt nog steeds geregeld met het voorschrijven van een opioïd intramusculair. Dit is nog steeds de hoeksteen van de postoperatieve pijnbehandeling die door het 'zo nodig' voorschrift en de angst voor bijwerkingen is verworden tot synoniem van slechte pijnbehandeling.<sup>31,60</sup> Er zijn studies die laten zien dat invoering van een gestandaardiseerde methode voor een meer rationeel gebruik van deze traditionele eenvoudige pijnbehandelingsmethode, effectieve pijnbehandeling oplevert.<sup>2,6</sup> Rationeel betekent dit dat dosis en frequentieinterval van de analgetica behalve door de farmacokinetische eigenschappen van de voorgeschreven stof ook worden bepaald door de pijnscore van de patiënt. De conclusie van Bonica blijft actueel: "for nearly 30 years I have studied the reasons for inadequate or improper management of postoperative pain and they remain the same ... inadequate or improper application of available information and therapies is certainly the most important reason for inadequate postoperative pain relief".<sup>61</sup>

#### Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de effectiviteit en veiligheid van de pijnbehandeling niet alleen bepaald wordt door de gebruikte techniek, maar met name door hoe deze techniek wordt uitgevoerd.  B Bardiau 1999 <sup>2</sup> ; Harmer 1998 <sup>8</sup> ; Coleman 1996 <sup>38</sup> ; Stacey 1997 <sup>59</sup>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat standaardisering van pijnbehandelingsmethoden bijdraagt aan een veilige en effectieve toepassing.  B Bardiau 1999 <sup>2</sup> ; Harmer 1998 <sup>6</sup> D Rawal 1999 <sup>12</sup> ; Hobbs 1996 <sup>36</sup>

### 1.3.1.4 Combinatie therapie: 'gebalanceerde pijnbehandeling'

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Effectieve pijnbehandeling kan theoretisch met alleen een opioïd geregeld worden. De dosis die daarvoor nodig is, kan gepaard gaan met onwenselijke bijwerkingen. De combinatie van verschillende soorten pijnmedicatie, 'gebalanceerde pijnbehandeling', kan leiden tot grotere effectiviteit zonder dat sprake is van een additief effect voor de bijwerkingen.<sup>60,62,63</sup>

## Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat combinatie van analgetica met verschillende werkingsmechanismen kan leiden tot effectievere pijnbehandeling zonder dat sprake is van een additief effect voor de bijwerkingen.
	B Kenny 1990 <sup>62</sup> D Mootte 1993 <sup>60</sup> ; Kehlet 1998 <sup>63</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat voor een effectieve en veilige postoperatieve pijnbehandeling:

- Invoering van een gestandaardiseerde pijn- en sedatiescore noodzakelijk is;
  - deze metingen systematisch als postoperatieve controle moeten worden uitgevoerd;
  - de gebruikte meetmethoden betrouwbaar en eenvoudig toepasbaar moeten zijn.
- Er gekozen moet worden voor een vaste standaard van pijnbehandelingsmethoden;
  - die mede bepaald wordt door de kennis en kunde van de afdelingsverpleegkundigen;
  - waarbij voor iedere methode de randvoorwaarden voor effect en veiligheid zijn vastgelegd.
- Er gedoseerd moet worden met inachtneming van de farmacologische eigenschappen (zoals oplaaddosis, 'rescue'-medicatie, onderhoudsdosering).
- Bij voorkeur analgetica met verschillende werkingsmechanismen gecombineerd worden.

### 1.3.2 Uitvoeringsvoorschrift

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Behalve dat afstemming nodig is tussen de betrokken disciplines voor het maken van beleid, moet ook afgestemd worden met de praktijk.<sup>55</sup> In de dagelijkse praktijk is de afdelingsverpleegkundige, aan het bed van de patiënt, de spil van elk gevoerd postoperatief pijnbeleid. Zij of hij controleert de kwaliteit van de pijnbehandeling, voert naar aanleiding daarvan het afgesproken beleid uit en communiceert met de voorschrijver.<sup>64</sup> Afdelingsverpleegkundigen zijn ook direct betrokken bij de invoering van nieuwe analgetische technieken en regimes. De eerste stap naar georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling is multidisciplinaire afstemming.<sup>25</sup> Met het formaliseren van de onderling gemaakte afspraken in een protocol kan pas tot werkelijke uitvoering van postoperatieve pijnbehandeling gekomen worden. Een protocol waarmee dit gerealiseerd wordt bevat een handleiding voor de verpleegkundige aan het bed.<sup>12</sup> Daarin is concreet vastgelegd wat gedaan moet worden en in welke omstandigheid. Dit uitvoeringsvoorschrift moet, ook in perspectief van de BIG-wet, een eenduidig houvast bieden aan de uitvoerend verpleegkundige. Een stappenplan met een simpel algoritme als basisbouwsteen

draagt daar aan bij.<sup>4,15</sup> Er wordt daarmee vormgegeven aan een kader waarbinnen het multidisciplinair afgestemde beleid effectief en veilig kan worden aangepast op de individuele postoperatieve patiënt.

## Conclusie

Niveau 4	Deskundigen zijn het erover eens dat het vertalen van het beleid in een eenduidig uitvoeringsvoorschrift voor de afdelingsverpleegkundige nodig is voor een effectieve en veilige uitvoering.
	D Rawal 1999 <sup>12</sup> ; Clinicians' Quick Reference Guide 1993 <sup>15</sup> ; Hobbs 1996 <sup>55</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat voor effectieve en veilige uitvoering van de postoperatieve pijnbehandeling het multidisciplinair afgestemde beleid moet worden vastgelegd in een uitvoeringsvoorschrift voor de afdelingsverpleegkundige. Dit moet de vorm hebben van:

- een eenvoudig en helder algoritme;
- met een eenduidig verband tussen controles en actie (als  $\Leftrightarrow$  dan);
- waarmee bij de individuele patiënt op effect 'getitreerd' kan worden, binnen de mogelijkheden van controle op bijwerkingen.

## Literatuur

1. Sartain JB, Barry JJ. The Impact of an Acute Pain Service on Postoperative Pain Management. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:375-80.
2. Bardiau FM, Braeckman MM, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Effectiveness of an acute pain service inception in a general hospital. *J Clin Anesth* 1999;11(7):583-9.
3. Tighe SQM, Bie JA, Nelson RA, Skues MA. The acute pain service: effective or expensive care? *Anaesthesia* 1998;53:382-403.
4. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GAD, et al. Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *BMJ* 1992;305:1187-93.
5. Mackintosh C. Evaluation of a nurse-led acute pain service. Can clinical nurse specialists make a difference? *J Adv Nurs* 1997;25:30-7.
6. Harmer H, Davies KA. The effect of education, assessment and a standardised prescription on postoperative pain management. *Anaesthesia* 1998;53:424-30.
7. Miasowski C, Crews J, Ready LB, Paul SM, Ginsberg B. Anesthesia-based pain services improve the quality of post-operative pain management. *Pain* 1999;80:23-9.
8. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 1999;79(2):431-43.
9. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Aken H van. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000 Sep;17(9):566-76.

10. Rosenberg J, Kehlet H. Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res* 1999;31:133-7.
11. Wilson PR. Clinical Practice Guideline: Acute Pain Management. Editorial. *Clin J Pain* 1992;8:187-8.
12. Rawal N. 10 Years of Acute Pain Services – Achievements and Challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24(1):68-73.
13. Ready LB. The acute pain service. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992;43:21-7.
14. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology* 1995;82(4):1071-81.
15. Clinicians' Quick Reference Guide to Postoperative Pain Management in Adults. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:214-28.
16. Rawal N, Allvin R, the EuroPain Acute Pain Working Party. Acute pain services in Europe: a 17-nation survey of 105 hospitals. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:354-63.
17. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18(3): 575-99.
18. Blau WS, Dalton JAB, Lindley C, Hill C. Organization of hospital-based acute pain management programs. *South Med J* 1999;92(5):465-71.
19. Europain Task Force. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain. *Europain*;1998.
20. Schug SA, Haridas RP. Development and organizational structure of an acute pain service in a major teaching hospital. *Aust N Z J Surg* 1993;63:8-13.
21. Wulf H, Neugebauer E. Guidelines for postoperative pain therapy. *Current Opinion in anaesthesiology* 1997;10:380-5.
22. Rawal N, Berggren L. Organization of acute pain services: a low-cost model. *Pain* 1994;59(1):154-5.
23. Brodner G, Pogatski E, Aken H van. Ein modernes Konzept zur postoperativen schmerztherapie. *Anaesthesist* 1997;46(Suppl 2):S124-31.
24. Verpleegkundig Wetenschappelijke Raad – Centraal begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing. Consensusbijeenkomst verpleegkundige bij pijn: resultaat van de tweede verpleegkundige consensusbijeenkomst. Utrecht:CBO;1994.
25. Hall PA, Bowden MI. Introducing an acute pain service. *Br J Hosp Med* 1996;55(1/2):15-7.
26. Mather CMP, Ready LB. Management of acute pain. *Br J Hosp Med* 1994;51(3):85-8.
27. Janeti J, Liebeskind JC. A call for national initiatives on pain. Guest editorial. *Pain* 1994;59:5-6.
28. Warfield CA, Kahn CH. Acute Pain Management. Programs in U.S. hospitals and Experiences and Attitudes among U.S. Adults. *Anesthesiology* 1995;83(5):1090-1.
29. Max MB. U.S. Government disseminates acute pain treatment guidelines: will they make a difference? Guest Editorial. *Pain* 1992;50:3-4.
30. Max MB. Improving outcomes of analgesic treatment: is education enough? *Ann Intern Med* 1990;113:885-9.
31. Sullivan LM. Factors influencing pain management: a nursing perspective. *J Post Anesth Nurs* 1994;9(2):83-90.
32. Edwards WT. Optimizing opioid treatment of postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(1 Suppl):S24-36.
33. Rond MEJ de, Wit R de, Dam FSAM van, Campen BThM van, Hartog YM den, Klievink RMA. A pain monitoring program for nurses: effects on nurses' pain knowledge and attitude. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(6):457-67.
34. Francke AL, Garssen B, Abu-Saad H. Determinants of changes in nurses' behaviour after continuing education: a literature review. *J Adv Nurs* 1995;21:371-7.
35. Wallace KG, Graham KM, Ventura MR, Burke R. Lessons learned in implementing a staff education program in pain management in the acute care setting 1997 *Journal of Nursing staff development/reprints BLDSC Boston Spa, Wetherby, West Yorkshire, LS23 7BQ.*
36. Grol R, Grimshaw J. Evidence-based implementation of evidence-based medicine. *J Comm J Qual Improv* 1999;25(10):503-13.
37. Devine EC, Bevsek SA, Brubakken K, Johnson BP, Ryan P, Sliefert MK, et al. AHCPR clinical practice guideline on surgical pain management: adoption and outcome. *Res Nurs Health* 1999;22:119-30.
38. Knowles R. Standardization of pain management in the postanesthesia care unit. *J Perianesth Nurs* 1996;11(6):390-8.
39. Wilder-Smith CH, Schuler L. Postoperative analgesia: pain by choice? The influence of patient attitudes and patient education. *Pain* 1992;50:257-62.
40. Bromage PR. Masked mischief. *Regional Anesthesia* 1993;18:143-4.
41. Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative Opioid Analgesia: Time for a reconsideration? *J Clin Anesth* 1996;8(6):441-5.
42. Schug SA, Torrie JJ. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain* 1993;55:387-91.
43. Chen PP, Ma M, Chan S, Oh TE. Incident reporting in acute pain management. *Anesthesia* 1998;53:730-5.
44. Maier Ch, Kibbel K, Mercker S, Wulf H. Analyse der achtjährigen Tätigkeit eines Anästhesiologischen Akutschmerzdienstes. *Anaesthesist* 1994;43:385-97.
45. Madej TH, Reeder MK. Monitoring in postoperative pain management. *Curr Anaesth Crit Care* 1995;6:92-7.
46. Bromm B. Pain measurement in man. Amsterdam/New York/Oxford: Elsevier science publishers;1984.
47. Katz J, Mekzack R. Measurement of pain. Pain control in the perioperative period. *Surg Clin North Am* 1999;79(2):231-52.
48. Jain S, Datta S. Postoperative pain management. *Anesthesia* 1997;7(4):773-99.
49. Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research *J Am Assoc Nurse Anesth* 1996;64(2):133-40.
50. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Report. Acute pain Management: The Scientific Evidence. Canberra:NHMRC;1999.
51. Maier C, Wulf H. Postoperative pain management and acute pain service in Canada. *Can J Anaesth* 1994;41(7):653-8.
52. Fleming BM, Coombs DW. A Survey of Complications Documented in a Quality-Control Analysis of Patient-Controlled Analgesia in the Postoperative Patient. *J Pain Symp Manage* 1992;7:463-9.
53. Tsui SL, Irwin MG, Wong CML, Fung SKY, Hui TWC, Ng KFJ, et al. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 1997;52:1042-7.
54. Kafer ER, Brown JT, Scott DB. Biphasic depression of ventilatory response to CO<sub>2</sub> following epidural morphine. *Anesthesiologie* 1983;58:418-27.
55. Hobbs GJ. What analgesic regimens are safe in surgical wards? *Curr Anaesth Crit Care* 1996;7:295-301.
56. Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med* 1999;24(4):377-82.
57. Moote CA. Postoperative pain management – back to basics. Editorial. *Can J Anaesth* 1995;42(6):453-7.
58. Coleman SA, Booker-Milburn J. Audit of postoperative pain control, influence of a dedicated acute pain nurse. *Anaesthesia* 1996;5:1093-6.
59. Stacey BR, Rudy TE, Nellhaus D. Management of Patient-Controlled Analgesia: A Comparison of Primary Surgeons and a Dedicated Pain Service. *Anesth Analg* 1997;85:130-4.
60. Moote C. Techniques for post-op pain management in the adult. *Can J Anaesth* 1993;40(5):R19-24.
61. Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia:Lea & Febiger;1990.
62. Kenny GNC, Mc Ardle CS, Aitken HH. Parenteral Keterolac: opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patient. *Pharmacotherapy* 1990;10(6 Pt 2):S127-31.



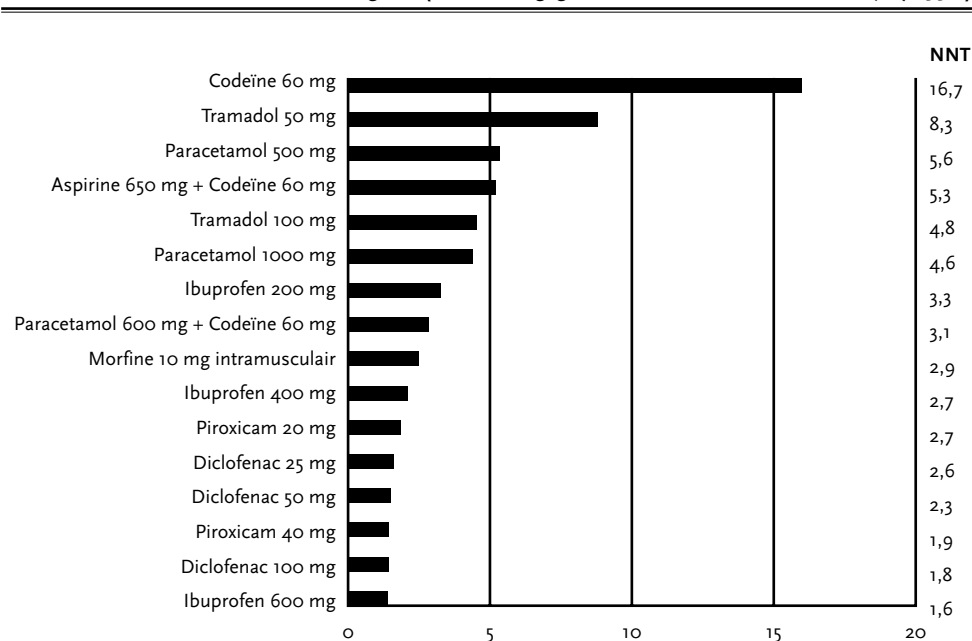
63. Kehlet H. Balanced analgesia: a prerequisite for optimal recovery. *Br J Surg* 1998;85:3-4.
64. Nieuwenhuyzen MCO van den, Janss RAJ, Brand R, Kleef JW van. Postoperatieve pijnbehandeling in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(18):902-7.

## Hoofdstuk 2

# Medicatie

### 2.1 Vergelijking van effectiviteit van analgetica – Methode van Moore

Voor evidence-based medicine is het wenselijk dat er directe vergelijkende studies beschikbaar zijn tussen diverse analgetica. Deze zijn echter nauwelijks gepubliceerd en een directe vergelijking van de werkzaamheid is daarom lastig. Echter, de relatieve werkzaamheid kan indirect worden bepaald door ieder analgeticum te vergelijken met placebo onder gelijke omstandigheden en gebruik te maken van een gemeenschappelijke beschrijver van de werkzaamheid. De resultaten bij iedere interventie kunnen worden gebruikt om een kwantitatieve ladder van relatieve werkzaamheid op te stellen. Historisch gezien worden data van pijnintensiteit of pijnvermindering weergegeven als een gemiddelde. Aangezien deze gemiddelden data beschrijven die een ongelijke verdeling kunnen hebben, kan directe pooling leiden tot foute conclusies en dient te worden voorkomen. Er is echter een gevalideerde methode ontwikkeld die rekening houdt met de onderliggende verdeling. Deze methode vertaalt de gemiddelde waarden voor pijnvermindering en pijnintensiteit (percentage van maximaal mogelijke pijnintensiteit of -vermindering) naar dichotome informatie (aantal patiënten met ten minste 50% pijnvermindering, relatieve benefit = RB). Daarnaast kan deze methode worden gebruikt om de effectiviteit van een analgeticum uit te drukken als 'number-needed-to-treat' (NNT = aantal patiënten nodig om één patiënt 50% pijnverlichting te geven). Een effectiever analgeticum zal dus een hogere RB en een lagere NNT hebben. De wijze waarop de vergelijking volgens de methode van Moore is uitgevoerd, zorgt er echter voor dat de bruikbaarheid in de dagelijkse praktijk van de resultaten beperkt is (zie overige overwegingen *pagina 35*).

**Tabel 2** NNT van een aantal analgetica (Van den Berg, gemodificeerd uit Moore 2000<sup>1</sup>, McQuay 1998<sup>2</sup>)

## Literatuur

1. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000;Oxford:Update Software.
2. McQuay HJ, Moore RA. Postoperative analgesia and vomiting, with special reference to day-case surgery: a systematic review. Health Technology Assessment 1998;2(12):1-236.

## 2.2 Paracetamol alleen of in combinatie met codeïne

### Wetenschappelijke onderbouwing

Paracetamol is een belangrijk niet-opioïde analgeticum, wordt vaak voorgeschreven en is ook zonder recept verkrijgbaar. Het werkingsmechanisme is niet geheel bekend. In Engeland in 1995 nam paracetamol 16% van alle voorschriften voor niet-opioïde analgetica voor zijn rekening, hieraan toegevoegd de combinatie met codeïne komt uit op 20%.<sup>1</sup> Bijwerkingen komen weinig frequent voor, overgevoeligheid treedt slechts zelden op. Leverbeschadiging kan reeds optreden na doses van 6gr, hogere doses veroorzaken irreversibele levernecrose. Ook is leverbeschadiging gerapporteerd na chronisch gebruik van 3-4gr.<sup>2</sup> Om tot een plaatsbepaling van paracetamol met of zonder codeïne te komen bij postoperatieve pijnbehandeling zijn slechts zeer weinig

directe vergelijkende studies met andere analgetica beschikbaar.<sup>1</sup> Echter, de relatieve werkzaamheid kan worden bepaald met de methode van Moore. De door Moore et al. uitgevoerde systematische review omvat 51 studies, waarin eenmalige toediening van paracetamol met of zonder codeïne werd vergeleken met placebo bij matige tot ernstige pijn (>3 op 10-puntsschaal).<sup>1</sup> Pijnmetingen vonden plaats gedurende 4-6 uur na orale toediening.

**Tabel 3** Vergelijkende effectiviteit paracetamol- en codeïnedoseringen (naar Moore et al., 2000)

Uitkomstmaat	Aantal patiënten	RB (95% BI)	NNT
paracetamol versus placebo			
paracetamol 325mg	100	1,6 (1,1-2,3)	3,9 (2,2-13)
paracetamol 500mg	649	1,5 (1,2-1,8)	5,6 (3,9-9,5)
paracetamol 600/650mg	1.167	1,9 (1,6-2,3)	5,3 (4,1-7,2)
paracetamol 1.000mg	2.283	2,2 (1,9-2,5)	4,6 (3,8-5,4)
paracetamol 1.500mg	348	1,4 (1,2-1,8)	5,0 (3,3-11)
paracetamol + codeïne versus placebo			
300mg + 30mg	379	3,2 (1,8-5,6)	5,6 (4,0-9,8)
600/650mg + 60mg	836	2,5 (2,0-3,1)	3,6 (2,9-4,5)
800 + 60mg	65	7,4 (0,2>1.000)	NA
1000 + 60mg	127	5,3 (2,4-12)	1,9 (1,5-2,6)
paracetamol + codeïne (60mg) versus paracetamol (paracetamol in gelijke dosering vergeleken)	794	1,3 (1,1-1,5)	7,7 (5,1-17)

Tussen haakjes 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI).

Bijwerkingen werden uitgedrukt in number-needed-to-harm (NNH), het aantal patiënten nodig om bij één patiënt een bepaalde bijwerking te veroorzaken. Voor de combinatie paracetamol 600/650mg met codeïne 60mg versus placebo (627 patiënten) was de NNH voor slaperigheid 11 (7,4-20) en voor duizeligheid 21 (12-80).

## Conclusie

Niveau I	Paracetamol is een effectief analgeticum met een lage incidentie van bijwerkingen. Toevoegen van codeïne 60mg geeft aanvullende pijnverlichting in eenmalige dosis, maar kan een toename van slaperigheid en duizeligheid veroorzaken.
	A1 Moore 2000 <sup>1</sup>

## Overige overwegingen

In Nederland zijn tabletten beschikbaar met 500mg paracetamol. Tabletten met paracetamol en codeïne bevatten 500mg paracetamol en 10mg, 20mg of 50mg codeïne. Effectieve pijn-

behandeling in eenmalige dosering bij postoperatieve pijn kan dus worden verkregen met paracetamol 500mg of paracetamol met codeïne respectievelijk 500mg en 50mg, eventueel een extra tablet van 500mg hieraan toegevoegd. Over herhaalde toediening bij postoperatieve pijn is onvoldoende informatie beschikbaar. Het ligt voor de hand om op basis van de farmacokinetiek van paracetamol (eliminatie halfwaardetijd 1-4 uur, maximale plasmaspiegels 0,5-2 uur) een doseerfrequentie van iedere 4 tot 6 uur te adviseren, rekening houdend met de maximale etmaaldosering. De pijnstillende werking van codeïne begint 15-30 min na orale toediening en houdt 4-6 uur aan. Over herhaalde toediening van codeïne bij postoperatieve pijn is geen bewijs uit goede onderzoeken beschikbaar. Voorstanders van codeïne zullen aangeven dat met codeïne sinds vele tientallen jaren ervaring op is gedaan, hoewel nog regelmatig in te lage doseringen. De belangrijkste bijwerking is obstipatie. Tegenstanders hebben als argument dat codeïne niet voldoende bewezen effectief is bij postoperatieve pijn. Tevens zou toedienen van codeïne beschouwd kunnen worden als een omslachtige manier om lage doseringen morfine te geven. De analgetische werking van 200mg codeïne oraal komt overeen met 30-60mg morfine. Ongeveer 10% van de Kaukasische bevolking mist het enzym CYP2D6, waardoor de omzetting van codeïne naar morfine niet kan plaatsvinden.<sup>3</sup> Het belang hiervan voor de analgetische werking staat ter discussie.<sup>3,4</sup> Een compromis tussen voor- en tegenstanders zou er uit kunnen bestaan dat toevoegen van codeïne alleen gebeurt bij de eerste dosering.

Naar rectale toediening van paracetamol zijn weinig gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken verricht. De resultaten zijn slecht bruikbaar voor de Nederlandse situatie, door onder andere niet vergelijkbare producten en onvoldoende informatie in de betreffende publicaties. Er kan dus geen doseeradvies gegeven worden op basis van effectiviteitsonderzoek, maar farmacokinetische gegevens moeten hiervoor worden gebruikt. Paracetamol wordt vanuit een zepil langzamer geabsorbeerd dan vanuit een tablet.<sup>5</sup> De hoeveelheid die uiteindelijk wordt geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid), is ongeveer even groot. Om deze reden dient rectaal bij voorkeur 1.000mg te worden gegeven, rekening houdend met de maximale etmaaldosering, die voor rectaal gelijk is aan oraal.

## Aanbeveling

Bij lichte of matige postoperatieve pijn wordt paracetamol als effectief analgeticum aanbevolen.

- Oraal: 500mg 4-6dd. of 1.000mg maximaal 4dd.
- Rectaal: 1.000mg maximaal 4dd.

Gebruik de hoogste doseringen kortdurend. De plaats van codeïne is onduidelijk.

## Literatuur

1. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000;Oxford:Update Software.
2. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum 2001. Den Haag:KNMP;2001.

3. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997;7(5):375-9.
4. Vree TB, Dongen RTM van, Koopman-Kimenai PM. De pijnstillende werking van codeïne is toe te schrijven aan het gevormde codeïne-6-glucuronide in plaats van aan morfine. *Ned T Anesthesiol* 2000;13:45-50.
5. Anoniem. Paracetamol zetpillen voor kinderen: 60mg is te weinig. *Geneesmiddelenbulletin* 1992;26(4):23.

## 2.3 Non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

### 2.3.1 Plaats van NSAID's in de pijnbehandeling

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Het werkingsmechanisme van de NSAID's is nog niet volledig bekend. Ze remmen het enzym cyclo-oxygenase (Cox) waardoor de prostaglandinesynthese wordt onderdrukt. Het cyclo-oxygenase kent ten minste twee vormen, Cox-1 en Cox-2. Cox-1 bevordert de vorming van prostaglandines met vooral een regulerende en beschermende werking, zoals het reguleren van de doorbloeding van de organen (nier, maagmucosa) en de neiging tot trombocytanaggregatie. Cox-2 is een enzym dat in veel weefsels alleen tot expressie wordt gebracht bij ontstekingsprocessen. NSAID's zouden een gewenst effect (ontstekingsremming en pijnbehandeling) hebben door remming van Cox-2, en ongewenste effecten door remming van Cox-1.<sup>1</sup> Directe vergelijkende studies tussen diverse NSAID's zijn nauwelijks gepubliceerd en een vergelijking van de werkzaamheid is daarom lastig. Volgens de methode van Moore (zie paragraaf 2.1) zijn onderstaande vergelijkingen van eenmalige orale toediening van analgetica uitgevoerd. Pijnmetingen vonden plaats gedurende vier tot zes uur.

Tabel 4 Vergelijkende effectiviteit van een aantal NSAID's

Uitkomstmaat	RB	NNT	Aantal patiënten	Literatuur
ibuprofen 200mg versus placebo	4,7 (3,2-6,9)	3,3 (2,8-4,0)	726	Collins
ibuprofen 400mg versus placebo	3,4 (3,0-3,9)	2,7 (2,5-3,0)	2.898	Collins
ibuprofen 600mg versus placebo	2,0 (1,6-2,6)	2,4 (1,9-3,3)	222	Collins
diclofenac 50mg versus placebo	3,4 (2,7-4,4)	2,3 (2,0-2,7)	636	Collins
diclofenac 100mg versus placebo	7,7 (4,5-13)	1,8 (1,5-2,1)	308	Collins
diclofenac 50mg versus ibuprofen 400mg	1,0 (0,9-1,2)	niet-significant	230	Collins
piroxicam 20mg versus placebo	2,5 (1,8-3,3)	2,7 (2,1-3,8)	141	Edwards
piroxicam 40mg versus placebo	3,0 (1,3-7,2)	1,9 (1,2-4,3)	15	Edwards

## Conclusie

Niveau 1	Ibuprofen, diclofenac en piroxicam zijn effectieve analgetica postoperatief.
	AI Collins 2000 <sup>2</sup> ; Edwards 2000 <sup>3</sup>

## Overige overwegingen

De in tabel 4 genoemde NSAID's zijn in Nederland beschikbaar en worden gebruikt bij postoperatieve pijnbehandeling. Helaas is het in Nederland veel gebruikte naproxen niet in deze onderzoeken betrokken.

De wijze waarop de vergelijking volgens de methode van Moore is uitgevoerd zorgt er echter voor dat de bruikbaarheid in de dagelijkse praktijk van de resultaten beperkt is.

Allereerst zijn niet alle NSAID's die in Nederland regelmatig postoperatief worden gebruikt, geanalyseerd. Zo ontbreekt bijvoorbeeld informatie over indometacine en naproxen. Het is niet te verwachten dat de scores voor andere NSAID's erg afwijkend zullen zijn.

Een tweede punt van kritiek betreft de pijnintensiteit. Alleen studies met matige tot ernstige pijn (ten minste pijnscore 3 op een 10-puntsschaal) zouden zijn geïncludeerd, dit laat zich echter moeilijk rijmen met het gegeven dat NSAID's vooral effectief zijn na lichte of middelmatige ingrepen en dat veel kaakchirurgische studies zijn geïncludeerd.

Ten derde blijken slechts studies bruikbaar te zijn voor deze analysemethode met een specifieke en nauwkeurig omschreven onderzoeksmethode. Veel studies blijken af te moeten vallen omdat bijvoorbeeld geen uitgangsniveau van pijnintensiteit is vermeld, niet werd gerandomiseerd of ook andere dan postoperatieve pijn mee werd genomen. Kaakchirurgische ingrepen blijken vaak (circa 3/4 van de geïncludeerde studies) geschikt te zijn. In Nederland behoort het analgetisch postoperatief beleid van deze ingrepen echter meestal niet tot het terrein van de anesthesioloog. Desondanks is het model bruikbaar voor het maken van een globale vergelijking van NSAID's. Voor specifieke ingrepen zal een andere methode moeten worden gebruikt. De 'Royal College of Anaesthetists' uit Groot-Brittannië heeft in haar richtlijn globale adviezen gegeven.<sup>4</sup>

Van een aantal NSAID's is een rectale toedieningsvorm beschikbaar. Soms is absorptie na rectale toediening gelijk aan oraal, soms wijkt deze af of is zij afhankelijk van de zetpilbasis. In het algemeen is de absorptie na rectale toediening minder voorspelbaar. Voor de te gebruiken doseringen kunnen de gangbare naslagwerken worden geraadpleegd, zoals bijvoorbeeld het Farmacotherapeutisch Kompas.

Diclofenac<sup>®</sup> is als enige beschikbaar in parenterale toedieningsvorm, in een specialité en een generiek product. De injectievloeistof van het specialité bevat als hulpstoffen natriumbisulfiet (= natriumpyrosulfiet), benzylalcohol, propyleenglycol en mannitol. Het kan zowel intramusculair als intraveneus (in ten minste 100ml NaCl 0,9% of glucose 5%) worden toegediend. Er is geen verschil in kinetiek tussen deze beide toedieningswegen. Het generieke product bevat als hulpstoffen benzylalcohol, propyleenglycol, acetylcysteïne en mannitol. Het is alleen geregistreerd voor intramusculaire toediening. Voor beide producten geldt dat na intramusculaire injectie soms lokale pijn, jeuk en induratie ontstaan; zelden abscessen en lokale necrose. Om de kans hierop te verkleinen is het noodzakelijk de injectie diep intragluteaal toe te dienen. In

zeldzame gevallen kunnen allergische reacties (variërend van een lichte astma-aanval tot een anafylactische shock) bij voor sulfiet gevoelige personen optreden. Bij parenterale toediening van Diclofenac dienen de voordelen van een parenterale toedieningsvorm (onder andere snel effect, toediening aan patiënten die buiten bewustzijn zijn) te worden afgewogen tegen de nadelen (zoals geringe kans op ernstige lokale en/of allergische reacties).

## Aanbeveling

Op basis van het aspect effectiviteit kan niet aan één bepaalde NSAID de voorkeur worden gegeven. Er dient bij pijnbehandeling na lichte of middelmatige ingrepen een keuze te worden gemaakt op basis van andere criteria (zoals bijwerkingen, contra-indicaties, beschikbare toedieningsvormen en kosten).

## Literatuur

1. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum 2001. Den Haag:KNMP;2001.
2. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2000; Oxford:Update Software.
3. Edwards JE, Loke YK, Moore RA, McQuay HJ. Single dose piroxicam for acute postoperative pain (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000; Oxford:Update Software.
4. Royal College of Anaesthetists. Guidelines for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period. London;The Royal College:1998.

### 2.3.2 Bijwerkingen en contra-indicaties

#### Inleiding

Volgens de methode van Moore kan de effectiviteit van analgetica worden vergeleken, voor informatie over bijwerkingen en contra-indicaties kan deze niet worden gebruikt. In het algemeen is niet veel onderzoek verricht naar bijwerkingen en contra-indicaties van NSAID's bij postoperatief gebruik. Informatie hierover moet deels worden gehaald uit onderzoek bij langdurig gebruik van NSAID's, met name in de reumatologie. Niet altijd is deze informatie van toepassing bij postoperatieve pijnbehandeling. Soms worden juist door de peri-operatieve pathofysiologische veranderingen van de patiënt bepaalde bijwerkingen of contra-indicaties extra van belang (zie verder in *deze paragraaf*).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, gevolgd door nierfunctiestoornissen, huidreacties en bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel. In zeldzame gevallen komen bloedbeeldafwijkingen, overgevoelighedsreacties en leverfunctiestoornissen voor. NSAID's zijn gecontra-indiceerd bij actief ulcus ventriculi of ulcus duodeni, maag-darmbloedingen of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen, gastritis, overgevoeligheid, optreden van een astma-aanval na gebruik van acetylsalicylzuur of ander NSAID.<sup>1</sup>

### 2.3.2.1 Gastro-intestinale bijwerkingen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Henry et al. vergeleken de relatieve risico's van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (ziekenhuisopname voor perforatie of haemorrhagie) voor NSAID's.<sup>2</sup> Twaalf 'case control'- en cohortstudies werden door hen geïnccludeerd en ibuprofen werd als referentie gebruikt. De publicatie geeft geen nadere informatie over bijvoorbeeld de indicatie waarvoor de NSAID's werden gebruikt in de diverse studies en de duur van het gebruik.

#### Conclusie

Niveau 3	Ibuprofen blijkt het laagste relatieve risico op gastro-intestinale bijwerkingen te hebben, gevolgd door diclofenac. Azapropazon, ketoprofen en piroxicam hebben de hoogste relatieve risico's. Indometacine, naproxen en sulindac vormen de middengroep. Hogere doseringen ibuprofen (>1.200mg per dag) gaan samen met relatieve risico's vergelijkbaar met naproxen en indometacine.
	C Henry 1996 <sup>2</sup>

#### Literatuur

1. Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Amstelveen;CVZ:2000.
2. Henry DD, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312(7046):1563-6.

### 2.3.2.2 Hematologische effecten

#### Wetenschappelijke onderbouwing

NSAID's verlengen de bloedingstijd. Power et al. toonden dit aan voor diclofenac intramusculair, Elkahim et al. voor tenoxicam intraveneus bij zwangeren en Harley et al. voor ibuprofen oraal bij kinderen.<sup>13</sup> Zij gebruikten hierbij veelal een inmiddels verouderde (onbetrouwbaar geachte) bepalingmethode.

Ook kunnen NSAID's een toename van het aantal bloedingen en/of het bloedverlies veroorzaken. Gunter et al. toonden dit aan voor ketorolac intramusculair bij kinderen, Harley et al. voor ibuprofen oraal bij kinderen, Gabbott et al. voor ketorolac intramusculair en Schmidt et al. voor diclofenac rectaal.<sup>36</sup> Toegenomen bloedverlies bij ketorolac intraveneus ten opzichte van codeïne intramusculair bij kinderen was voor Splinter et al. reden de studie af te breken.<sup>7</sup> Daarentegen toonde O'Hanlon et al. geen verhoogde incidentie van bloedingen aan in een studie met intramusculair diclofenac, ketorolac en piroxicam.<sup>8</sup>

Power et al. kon geen toename van het bloedverlies meten voor ketorolac intramusculair en Rapanos niet voor indometacine rectaal.<sup>9,10</sup>

#### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat NSAID's de bloedingstijd verlengen. Enkele studies hebben een toegenomen bloedverlies aangetoond, andere slaagden daar niet in.
	B Power 1990a,b <sup>19</sup> ; Elkahim 2000 <sup>2</sup> ; Harley 1998 <sup>3</sup> ; Gunter 1995 <sup>4</sup> ; Gabbott 1997 <sup>5</sup> ; Schmidt 2001 <sup>6</sup> ; Splinter 1996 <sup>7</sup> ; O'Hanlon 1996 <sup>8</sup> ; Rapanos 1999 <sup>10</sup>

#### Literatuur

1. Power I, Chambers WA, Greer IA, Ramage D, Simon E. Platelet function after intramuscular diclofenac. *Anaesthesia* 1990a;45(11):916-9.
2. Elkahim M, Fathy A, Amine H, Saeed A, Mekawy M. Effect of i.v. tenoxicam during caesarean delivery on platelet activity. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(5):555-9.
3. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(5):492-6.
4. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, Wittkugel EP, Patankar SS, Matar MM, et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995;81(6):1136-41.
5. Gabbott DA, Cohen AM, Mayor AH, Niemi LA, Thomas TA. The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(6):610-5.
6. Schmidt A, Bjorkman S, Akeson J. Preoperative rectal diclofenac versus paracetamol for tonsillectomy: effects on pain and blood loss. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(1):48-52.
7. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW, Reid CW, MacNeill HB. Preoperative ketorolac increases bleeding after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1996;43(6):560-3.
8. O'Hanlon JJ, Beers H, Huss BK, Milligan KR. A comparison of the effect of intramuscular diclofenac, ketorolac or piroxicam on post-operative pain following laparoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1996 Jul;13(4):404-7.
9. Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA. Comparison of i.m. ketorolac trometamol and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1990b;65(4):448-55.
10. Rapanos T, Murphy P, Szalai JP, Burlacoff L, Lam-McCulloch J, Kay J. Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1999;46(8):725-30.

### 2.3.2.3 Effecten op de nier

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Lee et al. voerden een meta-analyse uit naar het effect van NSAID's op de postoperatieve nierfunctie bij volwassenen.<sup>1</sup> Zij includeerden acht onderzoeken, waarin diclofenac, ketorolac, indometacine, ketoprofen, tenoxicam en ibuprofen werden bestudeerd. NSAID's verminderden

de creatinineklaring met 18ml/min en de kaliumexcretie met 38 mmol/dag in vergelijking met placebo op de eerste postoperatieve dag. Serumcreatinine nam op de tweede postoperatieve dag toe met 15 µmol/l. Lee et al. concluderen dat NSAID's een klinisch onbelangrijke voorbijgaande vermindering van de nierfunctie veroorzaken in de vroege postoperatieve periode.<sup>1</sup> NSAID's zouden niet onthouden moeten worden aan volwassenen met normale preoperatieve nierfunctie vanwege de zorgen om postoperatieve nierschade. Ook bij langdurig gebruik is in een grote cohortstudie bij meer dan 11.000 patiënten (geen indicaties genoemd) geen toegenomen risico op disfunctioneren van de nier aangetoond.<sup>2</sup>

Feldman et al. onderzochten in een patiëntcontroleonderzoek bij 9.850 patiënten 10.219 toedieningsperioden van ketorolac.<sup>3</sup> De onderzoekers concluderen dat de overall incidentie van acuut nierfalen als gevolg van parenterale toediening van ketorolac laag is en niet groter dan bij toediening van opioïden. Na toediening gedurende meer dan vijf dagen is wel een verhoogd risico aanwezig. Ketorolac parenteraal is in Nederland niet in de handel.

In een diermodel kon geen effect van ketorolac alleen op de nierfunctie worden aangetoond, wel als tevens gentamicine werd toegediend.<sup>4</sup>

## Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat NSAID's bij patiënten met normale nierfunctie preoperatief een klinisch onbelangrijke voorbijgaande vermindering van de nierfunctie kunnen veroorzaken in de vroege postoperatieve periode. <i>A1 Lee 2000<sup>1</sup></i>
----------	---

## Literatuur

- Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative renal function in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000;Oxford:Update Software.
- Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and function in men. *JAMA* 2001;286:313-21.
- Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, Hennessy S, Kimmel SE, Farrar J, et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997;126:193-9.
- Jaquenod M, Ronnhedh C, Cousins MJ, Eckstein RP, Jordan V, Mather LE, et al. Factors influencing ketorolac-associated perioperative renal dysfunction. *Anesth Analg* 1998;86(5):1090-7.

### 2.3.2.4 Hartfalen

## Wetenschappelijke onderbouwing

Feenstra et al. publiceerden een review naar door geneesmiddelen geïndiceerd hartfalen.<sup>1</sup> Bij patiënten met verminderde linkerkamerfunctie spelen prostaglandines een belangrijke rol in het onderhouden van een cardiovasculair evenwicht. Bij deze patiënten kunnen NSAID's congestief hartfalen uitlokken of verergeren. Daarnaast kunnen NSAID's interfereren met het effect van diuretica of ACE-remmers.

Page et al. onderzochten in een patiëntcontroleonderzoek het verband tussen het gebruik van NSAID's en de ontwikkeling van hartfalen bij 365 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar.<sup>2</sup> Het gebruik van NSAID's (anders dan lage doseringen acetylsalicylzuur) in de voorafgaande week hing samen met een verdubbeling van de odds ratio (2,1; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,2-3,3) voor ziekenhuisopname door hartfalen. Het gebruik van NSAID's bij patiënten met een hartziekte in de voorgeschiedenis heeft een odds ratio van 10,5 (2,5-44,9) voor eerste opname voor hartfalen in vergelijking met 1,6 (0,7-3,7) voor patiënten zonder een dergelijke voorgeschiedenis. De odds ratio voor eerste opname door hartfalen hing samen met de dosis NSAID in de voorafgaande week en nam meer toe voor NSAID's met een langere halfwaardetijd dan voor NSAID's met een korte halfwaardetijd. NSAID's zijn verantwoordelijk voor ongeveer 19% van de ziekenhuisopnames voor hartfalen. De studie geeft geen informatie over bijvoorbeeld de dosering van NSAID's, aantal toedieningen en indicaties.

Bij de Europese registratie van een nieuw generiek product van ketoprofen (vooral gebruikt in de reumatologie) is congestief hartfalen als contra-indicatie en bijwerking opgenomen in opdracht van de betreffende registratieautoriteiten.

## Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op een ziekenhuisopname voor hartfalen aanzienlijk wordt verhoogd door gebruik van NSAID's in de voorafgaande periode bij oudere patiënten. <i>B Page 2000<sup>2</sup></i>
----------	---

Niveau 1	Bij patiënten met verminderde linkerkamerfunctie kunnen NSAID's congestief hartfalen uitlokken of verergeren. <i>A1 Feenstra 1999<sup>1</sup></i>
----------	--

## Literatuur

- Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BHCh. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-62.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAID's and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.

## Overige overwegingen

Het is aannemelijk, hoewel hiervoor geen literatuur voorhanden is, dat de kans op het ontstaan van hartfalen groter is wanneer NSAID's voor langere duur (reumatologie) worden gebruikt. Het is mede daarom vanzelfsprekend NSAID's niet langer te gebruiken dan nodig is en extra waakzaam te zijn bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de anamnese. De klinische relevantie van de hematologische effecten van NSAID's (verlenging bloedingstijd en toename bloedverlies) is nog onduidelijk. Waarschijnlijk is dit echter in de meeste gevallen

van ondergeschikt belang ten opzichte van de voordelen die NSAID's bieden. Het is van belang de combinatie NSAID en neuraxiale blokkade, in het bijzonder wanneer patiënt 'low moleculair weicht heparine' (LMWH) krijgt, kritisch te beschouwen aan de hand van de binnenkort te verschijnen richtlijn 'antistolling en neuraxisblokkade'.

Informatie over gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's komt met name uit de reumatologie. Het is niet eenvoudig deze informatie te vertalen naar de postoperatieve indicatie. Risicofactoren zijn onder andere een ulcus in de anamnese en comedatie met bijvoorbeeld corticosteroïden. Indien het lage risico op gastro-intestinale bijwerkingen dat wordt gezien bij ibuprofen (en diclofenac) alleen veroorzaakt zou worden door de gebruikte doseringen, is dit geen werkelijk voordeel. Echter, de relatieve risico's in de studie van Henry et al. voor ibuprofen en diclofenac zijn berekend uit de dagelijkse praktijk wereldwijd.<sup>1</sup> Het is derhalve waarschijnlijk dat ook klinisch voordeel met deze doseringen wordt bereikt. Veiligheidshalve zou deze informatie ook in de postoperatieve setting van toepassing kunnen worden verklaard. In theorie zijn er diverse mogelijkheden om de kans op gastro-intestinale bijwerkingen te verkleinen: toevoegen van een protonpompremmer, H<sub>2</sub>-receptorblokker of misoprostol, of kiezen voor een Cox-2-selectief of -preferent middel. Graag verwijzen wij hiervoor naar de CBO-richtlijn 'NSAID-gebruik en maagschade' (werktitel) die in ontwikkeling is.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat NSAID's waardevol zijn in de postoperatieve pijnbehandeling. Het verdient aanbeveling in de kliniek te kiezen voor een zo beperkt mogelijk assortiment NSAID's. Een duidelijke voorkeur is niet uit te spreken. De volgende aspecten spelen een rol:

- effectiviteit
- bijwerkingen en contra-indicaties
- logistiek (verpleging, kosten, verkrijgbare toedieningsvormen)
- beschikbare literatuur
- geregistreerde indicaties en doseringen

Het gebruik van NSAID's uit de groep met het hoogste relatieve risico voor gastro-intestinale bijwerkingen moet worden afgeraden. Voor gebruik van de andere NSAID's geldt dat de laagst mogelijke effectieve dosering zou moeten worden gebruikt om gastro-intestinale bijwerkingen zo veel mogelijk te voorkomen.

De werkgroep is van mening dat een mogelijk verhoogd risico voor postoperatief bloedverlies geen contra-indicatie vormt voor het gebruik van NSAID's.

Hoewel er in de literatuur onvoldoende bewijs is voor een verband tussen het kortdurend gebruik van NSAID's en het verergeren van reeds bestaand nierfalen, is de werkgroep van mening dat het van belang is voorzichtig te zijn met toediening van NSAID's bij patiënten met bekend nierfalen.

Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de anamnese dient men extra waakzaam te zijn en NSAID's niet langdurig te gebruiken om de kans op het ontstaan van hartfalen te verkleinen.

Gezien de bijwerkingen en contra-indicaties wordt aanbevolen een NSAID te kiezen op basis van de volgende criteria:

- een korte of middellange werkingsduur, opdat in geval van bijwerkingen deze snel verminderen na het stoppen van het geneesmiddel (een lange halfwaardetijd hebben piroxicam (circa 50 uur) en tenoxicam (circa 72 uur);
- een NSAID waarmee veel ervaring is opgedaan zodat
  - a. titreren naar een zo laag mogelijke effectieve dosering mogelijk is en;
  - b. het bijwerkingenprofiel goed bekend is zodat bijwerkingen snel te signaleren zijn.

## Literatuur

1. Henry DD, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312(7046):1563-6.

## 2.3.3 Combinatie met paracetamol

### Wetenschappelijke onderbouwing

Breivik et al. onderzochten gerandomiseerd en dubbelblind diverse combinaties van paracetamol 1gr, codeïne 60mg en diclofenac 100mg in eenmalige orale toediening bij 120 patiënten bij matige tot ernstige pijn na chirurgische verwijdering van een verstandskies.<sup>1</sup> Paracetamol in combinatie met codeïne was effectiever dan paracetamol. Diclofenac met paracetamol (met en zonder codeïne) was effectiever dan diclofenac, paracetamol of paracetamol in combinatie met codeïne. Toevoegen van codeïne gaf een significante toename van bijwerkingen (met name slaperigheid en misselijkheid).

### Conclusie

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat betere en langerwerkende pijnbehandeling met minder bijwerkingen optreedt bij diclofenac in combinatie met paracetamol dan bij paracetamol in combinatie met codeïne.

B Breivik 1999<sup>1</sup>

## Overige overwegingen

Zowel codeïne als diclofenac hebben nadelen. Toevoegen van een van beide aan paracetamol resulteert in betere pijnbehandeling dan alleen paracetamol (zie ook *paragraaf 2.2*).

## Aanbeveling

Paracetamol in combinatie met diclofenac kan een alternatief zijn voor de combinatie paracetamol met codeïne.

## Literatuur

1. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:625-35.

### 2.3.4 Cox-2-remmers

#### 2.3.4.1 Effectiviteit

## Wetenschappelijke onderbouwing

Verondersteld wordt dat NSAID's hun ontstekingsremmende effect uitoefenen door remming van Cox-2 (cyclo-oxygenase 2) en dat remming van Cox-1 de ongewenste gastro-intestinale en renale bijwerkingen zou veroorzaken. Daarom zijn de afgelopen jaren Cox-2-preferente middelen ontwikkeld zoals meloxicam en nabumeton, die selectiever zijn ten aanzien van Cox-2 dan ten aanzien van Cox-1. Daarnaast zijn Cox-2-selectieve middelen zoals rofecoxib en celecoxib ontwikkeld, die sterk selectief zijn ten opzichte van Cox-2. Het onderscheid in preferent en selectief is kunstmatig, hoewel nog als zodanig gebruikt in het Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Om enig onderscheid te kunnen maken tussen de diverse Cox-2-remmers zullen de termen in deze paragraaf nog worden gebruikt.

Meloxicam is geregistreerd bij artrose, reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis, nabumeton bij reumatoïde artritis en arthrosis deformans. Rofecoxib is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van artrose en voor vermindering van acute pijn en menstruatiepijn en celecoxib voor de symptomatische behandeling van pijn en ontsteking bij artrose en reumatoïde artritis. Parecoxib, een prodrug van valdecoxib, is een parenterale Cox-2-remmer, onlangs geregistreerd voor kortdurende behandeling van postoperatieve pijn. In onderzoek is het gebruikt ter voorkoming van postoperatieve pijn en in combinatie met opioïden ter vermindering van de behoefte aan opioïden. De effectiviteit van rofecoxib en celecoxib bij de behandeling van artrose en reumatoïde artritis is niet groter dan, maar vergelijkbaar met ibuprofen, diclofenac en naproxen.<sup>1</sup> De effectiviteit van nabumeton en meloxicam bij reumatologische aandoeningen is vergelijkbaar met andere NSAID's. Het enige gepubliceerde onderzoek naar postoperatieve pijnbehandeling met Cox-2-preferente middelen is verricht door Thompson et al.<sup>2</sup>

Het effect van meloxicam 15mg rectaal ten opzichte van placebo voorafgaand aan hysterectomie is dubbelblind onderzocht in twee groepen van 18 patiënten. De morfinebehoefte met 'patient-controlled analgesia' (patiëntgecontroleerde pijnbehandeling PCA) verschilde niet significant. De meloxicam-groep liet betere pijnscores zien. Daarbij was er geen verschil in de incidentie van bijwerkingen tussen beide groepen.

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat eenmalig gebruik van meloxicam 15mg rectaal betere pijnscores oplevert dan een placebo.

B Thompson 2000<sup>2</sup>

Reuben et al. onderzochten preoperatieve toediening van celecoxib 200mg (dosering volgens Informatorium Medicamentorum 100-200mg om de vier uur, maximaal 400mg per dag), rofecoxib 50mg (dosering volgens Informatorium Medicamentorum 12,5mg eenmaal per dag, zo nodig maximaal 25mg eenmaal per dag) en placebo bij 60 patiënten die een electieve decompressieve lumbaal laminectomie met spondylodese ondergingen, toegevoegd aan patiëntgecontroleerde pijnbehandeling met morfine.<sup>3</sup> Gekeken werd naar pijnscores en morfinegebruik gedurende de eerste 24 uur postoperatief. Beide Cox-2-remmers bleken effectiever dan placebo. De auteurs concluderen dat rofecoxib en celecoxib vergelijkbare analgetische effecten hebben in de eerste vier uur na de ingreep. Rofecoxib zou echter een verlengd analgetisch effect hebben gedurende de gehele onderzoeksperiode van 24 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van rofecoxib is circa 17 uur, van celecoxib 8-12 uur.<sup>4</sup> Reicin et al. onderzochten de effectiviteit van rofecoxib ten opzichte van naproxen in enkelvoudige doseringen na orthopedische ingrepen bij 218 patiënten. Rofecoxib 50mg bleek even effectief als naproxen 550mg. Bij meervoudige dosering van rofecoxib 50mg (dag 2 t/m 5) bleek 29% van de patiënten meer dan 2 tabletten 'rescue'-medicatie nodig te hebben (combinatietablet paracetamol en hydrocodon).<sup>5</sup> Ook bij primaire dysmenorroe bleken rofecoxib 25mg, 50mg en naproxen 550mg even effectief.<sup>6</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat rofecoxib 50mg en celecoxib 200mg betere pijnscores en minder morfinebehoefte geven dan placebo bij patiëntgecontroleerde pijnbehandeling.

B Reuben 2000<sup>3</sup>



### 2.3.4.2 Gastro-intestinale bijwerkingen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Van het gebruik van celecoxib en rofecoxib gedurende zes tot negen maanden, is in gerandomiseerde onderzoeken aangetoond dat ze het risico van ernstige gastro-intestinale complicaties verminderen ten opzichte van diclofenac, ibuprofen en naproxen.<sup>1,7</sup> Hierbij dient te worden opgemerkt dat de validiteit van de CLASS-studie<sup>7</sup> momenteel hevig ter discussie staat. Onderzoek bij risicogroepen, zoals patiënten met een ulcus in de anamnese en met een relatief hoge leeftijd, bij wie de toepassing bij uitstek geschikt lijkt, ontbreekt. Vaak voorkomende comediatie met acetylsalicylzuur doet het gunstige gastro-intestinale profiel van celecoxib teniet, terwijl het effect hiervan bij rofecoxib vooralsnog onduidelijk is.<sup>1</sup> Schoenfeld voerde een meta-analyse uit naar het gastro-intestinale veiligheidsprofiel van meloxicam en kwam tot de conclusie dat het risico op gastro-intestinale complicaties significant verminderd was ten opzichte van conventionele NSAID's.<sup>8</sup> De resultaten van de opgenomen onderzoeken zijn gepoold. Feldman et al. voerden een systematische review uit naar Cox-2-remmers en vond gastro-intestinaal voordeel voor celecoxib en rofecoxib, echter niet voor meloxicam.<sup>9</sup> Op deze review is onder andere aan te merken dat geen search is gedaan in Embase en dat selectie en kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies onvoldoende zijn beschreven. De resultaten van de opgenomen onderzoeken zijn niet gepoold. Er is geen langerdurende studie met harde klinische eindpunten verricht.

#### Conclusies

Niveau 1	Meloxicam heeft waarschijnlijk een verbeterde gastro-intestinale veiligheid in vergelijking met conventionele NSAID's. <i>A1 Schoenfeld 1999<sup>8</sup>; Feldman 2000<sup>9</sup></i>
Niveau 1	Het risico op gastro-intestinale bijwerkingen van rofecoxib is verminderd ten opzichte van andere NSAID's, waarschijnlijk het risico van celecoxib ook. <i>A1 Feldman 2000<sup>9</sup> A2 Silverstein 2000<sup>7</sup></i>

### 2.3.4.3 Overige bijwerkingen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor reumatologische patiënten met een delicate water- en zoutbalans, zoals diegenen met decompensatio cordis, zijn er geen bewijzen dat selectieve Cox-2-remming minder nadelen heeft dan de traditionele medicatie.<sup>1</sup> Ook zijn er geen verschillen in de effecten op de nierfunctie.<sup>10</sup> De Cox-2-remmers hebben geen effect op de bloedplaatjesaggregatie.

In een onderzoek van Bombardier et al. bij reumatoïde artritis bleek dat er voor rofecoxib een significant hoger percentage myocard-infarcten werd gevonden (0,4% versus 0,1% voor naproxen).<sup>11</sup> De mortaliteit was bij gebruik van rofecoxib niet significant verhoogd (0,5% versus 0,4%). Mogelijk heeft rofecoxib ten opzichte van andere NSAID's een nadeliger of minder voordelig effect op de prostaglandinesynthese in de bloedplaatjes en de vaatwand. Het verband tussen myocard-infarct (cardiovasculaire incidenten in het algemeen) en Cox-2-remmers staat uitgebreid ter discussie.<sup>12,13</sup> Het is van belang de combinatie NSAID en neuraxiale blokkade, in het bijzonder wanneer de patiënt 'low molecuulair weight heparine' (LMWH) krijgt, kritisch te beschouwen aan de hand van de binnenkort te verschijnen richtlijn 'antistolling en neuraxis-blokkade'.

Slappendel et al. onderzochten in een cohortonderzoek het peroperatief bloedverlies bij diclofenac, nabumeton en meloxicam bij triple osteotomie van het bekken.<sup>14</sup> Het bloedverlies na meloxicam (354 ± 106ml) was statistisch significant minder dan na diclofenac (427 ± 224 ml) en nabumeton (406 ± 209ml).

#### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat na toediening van meloxicam (en mogelijk nabumeton) minder bloedverlies optreedt. <i>B Slappendel 2000<sup>14</sup></i>
----------	---

#### Overige overwegingen

De effectiviteit van NSAID's die Cox-2 sterker remmen is bij postoperatieve pijnbehandeling maar zeer beperkt aangetoond in onderzoek van goede kwaliteit. De ervaringen in de praktijk zijn nog beperkt en de kosten zijn meestal hoog, hoewel deze in de lokale situatie en per middel kunnen verschillen.

Daarnaast is er nog onvoldoende inzicht in eventuele nadelen van deze groep geneesmiddelen bij postoperatieve pijnbehandeling op andere functies van het lichaam door meer remming van Cox-2. Zo bezit bijvoorbeeld Celecoxib een sulfonamidegroep die waarschijnlijk verantwoordelijk is voor het ontstaan van huidreacties. Op grond van theoretische overwegingen kan er dus sprake zijn van kruisovergevoeligheid met sulfapreparaten. Celecoxib is derhalve gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende sulfonamide-overgevoeligheid.<sup>1</sup> De gastro-intestinale veiligheid is voor de meer selectieve Cox-2 middelen rofecoxib, celecoxib en meloxicam klinisch relevant hoger. Het voordeel voor nabumeton is minder goed onderbouwd. Voor het aspect gastro-intestinale bijwerkingen verwijzen wij graag naar de CBO-richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade' (werktitel) die momenteel wordt opgesteld. Het voorschrijven buiten de geregistreerde indicaties kan niet evidence-based gebeuren en levert zelfs mogelijk extra risico's op (celecoxib in verband met sulfonamidegroep, rofecoxib mogelijk verhoogde kans op myocard-infarct of CVA).<sup>15</sup>

## Aanbeveling

Vooralsnog kan het gebruik van NSAID's die sterker Cox-2 remmen niet zonder meer worden geadviseerd bij de postoperatieve pijnbehandeling. Celecoxib, rofecoxib en meloxicam kunnen worden overwogen bij patiënten met een verhoogde kans op gastro-intestinale bijwerkingen.

## Literatuur

- Toenders WGM, Koopmans RP, Kraan MC. Cox-2-selectieve NSAID's: even effectief, maar minder bijwerkingen? *Geneesmiddelen Bull* 2001;35(3):25-31.
- Thompson JP, Sharpe P, Kiani S, Owen-Smith O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000;84:151-4.
- Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1221-5.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum* 2001. Den Haag;KNMP:2001.
- Reicin A, Brown J, Jove M, Andrade JR de, Bourne M, Krupa D, et al. Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop* 2001;30:40-8.
- Morrisson BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:504-8.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs in osteo arthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107(suppl 6A):S48-54.
- Feldman M, McMahon AT. Do cyclo-oxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity. *Ann Intern Med* 2000;132:134-43.
- Furst DE. Meloxicam-selective cox-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26(6 Suppl 1):21-7.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
- Cleland LG, James MJ, Stamp LK, Penglis PS. Cox-2 inhibitors and thrombotic tendency: a need for surveillance. *MJA* 2001;175:214-7.
- Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
- Slappendel R, Dirksen R, Kooijman MAP, Schaaf DB van der, Bloemen GAA, Weber EWG, et al. Cox-2 selectiviteit van de niet-steroïde anti-inflammatoire medicamenten (NSAID's) en het peroperatief bloedverlies. *Ned Tijdschr Anesth* 2000;13:93-5.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective Cox-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.

## 2.4 Tramadol

### Wetenschappelijke onderbouwing

Tramadol is een synthetisch centraal werkend analgeticum. Het heeft twee verschillende synergistische werkingsmechanismen met betrekking tot pijnbehandeling; het is een zwak opioïd agonist voor de  $\mu$ -receptor en een remmer van de heropname van norepinefrine en serotonine. De beide werkingsmechanismen worden toegeschreven aan de beide enantiomeren; de (+) enantiomeer heeft een grotere affiniteit voor de  $\mu$ -receptor en de (-) enantiomeer werkt meer als een remmer voor de noradrenaline heropname. Tramadol valt niet onder de bepalingen van de Opiumwet.

De wijze van toediening van tramadol is oraal, rectaal of parenteraal. Postoperatief wordt in Nederland voornamelijk de orale en rectale toedieningsweg gebruikt. Parenteraal is het in diverse studies toegediend, maar minder effectief gebleken bij ernstige pijn.<sup>1</sup> Hetzelfde geldt voor gebruik bij PCA; tramadol is minder geschikt bij ernstige pijn.<sup>1,2,3</sup> De equi-analgetische dosering tramadol: morfine is 10:1 bij intraveneuze toediening. Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en postoperatieve patiënten laten zien dat de ademhalingsdepressie bij tramadol in de gebruikelijke doseringen klinisch weinig relevant is. Geconcludeerd wordt dat tramadol een minder dempend effect heeft op het ademhalingscentrum dan morfine.<sup>1,2</sup>

De doseringen bij volwassenen oraal en rectaal is 50-100mg à 6 uur, met een maximale geadviseerde dosering van 400mg/dag. Bij kinderen is nog weinig onderzoek verricht, maar hier worden doseringen geadviseerd van 1-2mg/kg 3-4 maal daags. De farmacokinetische parameters van kinderen ouder dan 1 jaar lijken hetzelfde als die van volwassenen. De dosering parenteraal (intramusculair of intraveneus) is een bolus van 100mg tot maximaal 250mg, daarna 50-100mg à 6 uur tot maximaal 400mg/dag. Echter in sommige studies wordt tot 600mg/dag gegeven.<sup>1,2</sup>

Tramadol heeft een goede pijnstillende werking postoperatief en werkt synergistisch met paracetamol en NSAID's.<sup>1-4</sup> Tezamen met deze pijnstillers kan het gegeven worden, maar ook als monotherapie bij contra-indicaties voor NSAID's en/of paracetamol. De werkzaamheid van tramadol (NNT, zie *paragraaf 2.1*) is even goed als van de gangbare NSAID's. Bij ernstige pijn dienen sterkerwerkende opioïden te worden gebruikt.<sup>2-4</sup>

De bijwerkingen die worden gemeld zijn: misselijkheid, duizeligheid, slaperigheid, moeheid, zweten, braken (1,7-80%) en een droge mond. Al deze bijwerkingen worden door diverse auteurs in wisselende frequentie gemeld. Minder frequent komen voor: sedatie, hoofdpijn, orthostatische hypotensie, flushes en maag-darmbezwaren. Pluijtm et al. melden een hoge incidentie van misselijkheid, waardoor voor hen de keuze van tramadol als postoperatieve pijnstiller negatief wordt beoordeeld.<sup>6</sup> Bij doseringen boven de 400mg/dag wordt de kans op neurologische toxiciteit vergroot, wat zich met name uit in convulsies. Het risico op convulsies neemt toe bij het gebruik van MAO-remmers, neuroleptica en patiënten met al bestaande epilepsie. Voorzichtigheid met tramadol wordt geadviseerd bij gebruik van MAO-remmers, epileptici, zwangerschap en patiënten ouder dan 75 jaar.

De postoperatieve pijnbehandeling met tramadol heeft een werkings- en bijwerkingsprofiel als van vele andere opioïden. Omdat de analgetische werking gedeeltelijk berust op non-opioïde mechanismen zijn er minder uitgesproken effecten op de cardiovasculaire en respiratoire parameters. Postoperatief is de meest optredende bijwerking misselijkheid en braken, maar de incidentie verschilt nauwelijks van andere opioïden. Misbruik en afhankelijkheid komt zelden voor. In dagbehandeling blijkt het een goed analgeticum vanwege de lagere incidentie van sedatie en ademdepressie ten opzichte van andere opioïden.<sup>1,2,4</sup>

## Conclusie

Niveau 1	Tramadol is werkzaam bij matige tot ernstige pijn klinisch en in dagbehandeling. Er zijn weinig klinisch relevante effecten op cardiovasculaire en respiratoire parameters. Tramadol is goed bruikbaar bij patiënten met gestoorde nier- en leverfunctie en bij contra-indicaties voor NSAID's en/of paracetamol.  <i>A1 Radbruch 1996<sup>1</sup>; Scott 2000<sup>2</sup></i>
----------	--

## Overige overwegingen

Er is een synergistisch pijnstillende werking met paracetamol en NSAID's, het kan tezamen met deze pijnstillers gegeven worden, maar ook bij contra-indicaties voor NSAID's en/of paracetamol. Uitgebreider onderzoek naar de parenterale toediening van tramadol wordt momenteel verricht. Mogelijk kan deze methode van toediening in de toekomst bij de bestrijding van postoperatieve pijn in de klinische setting een grotere rol gaan spelen.

Op basis van klinische ervaringen lijkt tramadol minder geschikt voor ernstige pijn.

## Aanbeveling

Tramadol wordt aanbevolen bij matige pijn in een maximale dosering van 400mg/dag. Tramadol kan in combinatie met NSAID's en paracetamol gebruikt worden, maar ook als monotherapie bij contra-indicaties voor NSAID's en/of paracetamol. Aanbevolen wordt tramadol te geven wanneer sterke opioïden (nog) niet of niet meer zijn geïndiceerd. Misselijkheid en braken kan een bijwerking zijn die het gebruik beperkt.

## Literatuur

1. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. [Review] *Drug Safety* 1996;15(1):8-29.
2. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000;60(1):139-76.
3. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3543 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69:287-94.
4. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998;5:155-82.

5. Peters AAW, Witte EH, Damen ACH, Holm JP, Drogendijk AC, Velde EA van de, et al. Pain relief during and following outpatient curettage and hysterosalpingography: a double blind study to compare the efficacy and safety of tramadol versus naproxen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;51:51-6.
6. Pluim MA. Tramadol suppositories are less suitable for postoperative painrelief than rectal acetaminophen/codeine. *Eur J Anaesth* 1999;16(7):473-8.

## 2.5 Buprenorfine

### Wetenschappelijke onderbouwing

Buprenorfine is een synthetisch opioïd met grote affiniteit voor de  $\mu$ -receptor. Het wordt gekenmerkt door agonistische en antagonistische eigenschappen en wordt daarom als een partiële agonist beschouwd. De agonistische eigenschappen zijn aan de binding met de  $\mu$ -receptoren toe te schrijven. Deze binding is gekenmerkt door een hoge affiniteit van buprenorfine voor deze receptor. De antagonistische activiteit wordt toegeschreven aan de binding op de kappa-receptoren. De toedieningswegen zijn sublinguaal en parenteraal, met name intraveneus, intramusculair, maar ook epiduraal. Na intraveneuze en intramusculaire toediening werkt het snel; na twee tot tien minuten. Na sublinguale toediening is de resorptie traag en worden plasmapijkwaarden pas bereikt na 200 minuten. Epiduraal toegediend werkt het segmentaal, maar voor een groot deel ook systemisch. De equi-analgetische dosis voor 0,3mg buprenorfine intraveneus is 10mg morfine intraveneus.<sup>1,3</sup>

Veel patiënten kunnen postoperatief geen orale medicatie tot zich nemen en willen geen injecties. De sublinguale toedieningsmethode van buprenorfine heeft daarom vrij veel aandacht gekregen. De sublinguale toediening is eenvoudig voor de patiënt en de verpleegkundigen en vereist geen speciale expertise. Tevens kan de patiënt zelf de inname reguleren met de tabletten naast het bed.<sup>2,4</sup>

Uit vele onderzoeken blijkt buprenorfine werkzaam als pijnstiller, maar met de nodige bijwerkingen. Ademhalingsdepressie komt vaker voor bij buprenorfine ten opzichte van equipotente doseringen morfine. Misselijkheid en braken komen frequenter voor en sedatie en psychomotore verschijnselen zijn ernstiger ten opzichte van morfine.<sup>2,5,7</sup>

## Conclusie

Niveau 2	Buprenorfine werkt snel na intraveneuze en intramusculaire toediening en langzaam na sublinguale toediening. De bijwerkingen treden frequenter op dan bij morfine.  <i>B Zacny 1997<sup>2</sup>; Gaitini 1996<sup>4</sup>; Carroll 1993<sup>5</sup>; Van den Berg 1994<sup>6</sup></i>
----------	--

## Overige overwegingen

In veel landen waar opioïden met terughoudendheid worden toegepast wordt buprenorfine als een alternatief voor morfine gegeven. Een overweging om het te gebruiken is de eenvoudige sublinguale toedieningsweg, doch de werking treedt hierbij pas heel laat in. Deze toedieningsweg is dan ook bij acute postoperatieve pijn slechts in incidentele gevallen geïndiceerd. Er is een ceiling-effect; bij een dosis boven de 1mg is er geen toename meer van de analgetische activiteit, wel wordt de werkingsduur verlengd. Dit wordt verklaard door de antagonistische eigenschappen van buprenorfine, dat bij hoge dosis zijn eigen pijnstillende werking teniet zou doen.<sup>1</sup> Gezien het bijwerkingenprofiel en de farmacokinetiek en farmacodynamiek zijn er betere opioïden voorhanden dan buprenorfine.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat buprenorfine niet het middel van voorkeur is bij de postoperatieve pijnbehandeling. De sublinguale toedieningsvorm kan in incidentele gevallen echter een voordeel zijn.

## Literatuur

1. Adriaensen H, Nierinck P. Buprenorfine, farmacologie en farmacokinetiek. *Pijninformatarium* 1986;FT:1130-1-9.
2. Zacny JP, Conley K, Galinkin J. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282(3):1187-97.
3. Miwa Y, Yonemura E, Fukushima K. Epidural administered buprenorphine in the perioperative period. *Can J Anaesth* 1996;43(9):907-13.
4. Gaitini L, Moskovitz B, Katz E, Vaisberg A, Vaida S, Nativ O. Sublingual buprenorphine compared to morphine delivered by a patient-controlled analgesia system as postoperative analgesia after prostatectomy. *Urologia Internationalis* 1996;57(4):227-9.
5. Carroll D, Frankland T, Nagle C, McQuay H. Oral bromfenac 10 and 25 mg compared with sublingual buprenorphine 0.2 and 0.4 mg for postoperative pain relief. *Br J Anaesth* 1993 Dec;71(6):814-7.
6. Berg AA van den, Honjol NM, Prabhu NV, Datta S, Rozario CJ, Muraleedaran R, et al. Analgesics and ENT surgery. A clinical comparison of the intraoperative, recovery and postoperative effects of buprenorphine, diclofenac, fentanyl, morphine, nalbuphine, pethidine and placebo given intravenously with induction of anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38(6):533-43.
7. Juhlin-Dannfelt M, Adamsen S, Olvon E, Beskow A, Brodin B. Premedication with sublingual buprenorphine for out-patient arthroscopy: reduced need for postoperative pethidine but higher incidence of nausea. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(5):633-6.

## 2.6 Opioïden

### 2.6.1 Algemeen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Opioïden zijn krachtige analgetica. Ze oefenen hun werking uit door binding aan (opioïd-) receptoren, aanwezig in het perifere en centrale zenuwstelsel. Endogene opioïd-peptides en hun receptoren zijn gelokaliseerd op sleutelposities in pijnbaansystemen en de respons op pijn kan derhalve gemoduleerd worden door exogene opioïdtoediening op verschillende plaatsen in het lichaam.

Het analgetisch effect van opioïden is gelegen in een vermindering van de ontstekingsreactie (perifeer niveau), een reductie van de nociceptieve transmissie (spinaal niveau) en een activatie van descenderende inhiberende baansystemen ((supra-)spinaal niveau).<sup>1</sup> In vergelijking met epidurale pijnbehandeling geven systemisch toegediende opioïden minder goede onderdrukking van bewegingspijn en stress-respons.<sup>2</sup> Andere effecten van opioïden zijn: sedatie, anxiolyse, een gevoel van welbevinden en hoestonderdrukking.

De binding aan de receptor (agonist, mixed agonist-antagonist of partieel agonist), de vetoplosbaarheid en de pKa spelen een grote rol waar het gaat om dosis-effectrelaties en farmacokinetiek van het opioïd. Partieel agonisten als buprenorfine geven bij oplopende dosering minder pijnbehandeling (plafondeffect) dan agonisten (morfine, piritramide).

Er bestaat een groot interindividueel verschil tussen opioïddosis en analgetisch effect. Kleine verschillen in plasmaconcentratie kunnen samengaan met grote verschillen in analgetisch effect.<sup>3</sup> Er blijkt een tienvoudige variatie in opioïdbehoefte te bestaan bij een gegeven ingreep en leeftijdscategorie.<sup>4,5</sup>

Ten aanzien van ouderen geldt dat voorzichtigheid geboden is, zeker in geval van nierfunctiestoornissen. Leeftijd blijkt een betere predictor van opioïdbehoefte dan gewicht. Ouderen hebben minder opioïd nodig voor hetzelfde analgetisch effect en het effect houdt bovendien vaak langer aan.<sup>4,6,7</sup>

Psychologische factoren spelen hierbij een grote rol, maar verschillen in sekse, ras, eiwitbinding en receptorselectiviteit zijn niet uit te sluiten.<sup>8-11</sup> Daarnaast bestaat er een verschil in farmacologie *in vivo* en *in vitro*; bij pijn is de reactie op opioïden anders dan zonder pijn en dat geldt met name ook voor de bijwerkingen. Een ernstige ademdepressie op basis van opioïden bijvoorbeeld, wordt voornamelijk gezien in studies met vrijwilligers die op dat moment geen pijn hebben. Het basisprincipe moet dus zijn: titreren op analgetisch effect.<sup>12,13</sup> Gewenst en ongewenst effect kan zo worden geoptimaliseerd.

Ten aanzien van (de angst voor) opioïdverslaving geldt dat onwetendheid en vooroordelen helaas nog steeds op vele plaatsen in de wereld onterecht voor een suboptimaal gebruik van opioïden zorgt.<sup>14</sup> Verslaving is nooit beschreven bij gebruik van morfine op de indicatie 'pijn'.

**Conclusies**

Niveau 1	<p>Opioiden moeten op basis van de grote interindividuele variabiliteit (factor 10 binnen elke leeftijdscategorie) getitreerd worden op geleide van het analgetisch effect en het optreden van bijwerkingen. De initiële dosis opioïd moet gebaseerd zijn op leeftijd, niet op gewicht.</p> <p>A2 <i>MacIntyre 1996<sup>4</sup>; Forman 1996<sup>6</sup>; Egbert 1996<sup>7</sup></i>  D <i>McQuay 1999a<sup>12</sup>; McQuay 1998<sup>13</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat afhankelijkheid geen rol speelt bij gebruik van opioïden in het kader van de postoperatieve pijnbehandeling.</p> <p>C <i>Porter 1980<sup>14</sup></i></p>

**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat opioïden getitreerd dienen te worden op het individu, de pijn en een eventuele bijwerking. De organisatie van de postoperatieve pijnbehandeling (keuze van opioïd, dosis, timing, interval en toedieningswijze) dient hierop ingericht te zijn. Bij ouderen dient de initiële dosis aangepast te worden. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, dient met name bij morfine, het doseringsinterval aangepast te worden.

**2.6.2 Plaats van opioïden in de postoperatieve pijnbehandeling****Wetenschappelijke onderbouwing**

Het opioïd morfine is het archetypisch analgeticum bij matige tot ernstige pijn en tevens de gouden standaard waartegen andere analgetica (kunnen) worden gewogen. Meta-analyses van goede gerandomiseerdgecontroleerde (dubbelblinde) trials tonen de superieure effectiviteit aan (onder andere gemeten aan de hand van VAS-scores) van eenmalige toediening van 10mg morfine intramusculair boven respectievelijk placebo, paracetamol, tramadol oraal in geval van matige tot ernstige postoperatieve pijn (zie *paragraaf 2.1*).<sup>15</sup> De vergelijking tussen eenmalige dosering van opioïden (morfine 10mg intramusculair, dihydrocodeïne 30 of 60mg oraal, dextropropoxyfeen 65mg + paracetamol 650mg oraal en tramadol 100mg oraal) en NSAID's (ibuprofen 400mg: NNT 2,7, zie *paragraaf 2.1*) valt echter niet in het voordeel van opioïden uit, waar het gaat om analgetisch effect.<sup>15-19</sup>

**Conclusie**

Niveau 1	<p>Eenmalige toediening van 10mg morfine intramusculair heeft een beter analgetisch effect dan 1.000mg paracetamol of 100mg tramadol; ten aanzien van de vele NSAID's is er geen significant verschil in analgetisch effect.</p> <p>A1 <i>McQuay 1999b<sup>15</sup>; Moore 2000<sup>16</sup>; Collins 2000<sup>17</sup>; Edwards 2000<sup>18</sup>; Moore 1997<sup>19</sup></i></p>
----------	---

**Overige overwegingen**

Met name voor bot-, tand- en kaakchirurgie lijkt een voldoende hooggedoseerd NSAID een goede eerste keuze, al dan niet aangevuld met een opioïd.<sup>13,20</sup> Bij algemene chirurgie en bij patiënten die niet kunnen slikken is morfine echter wel een betere optie met als belangrijkste voordeel dat snel getitreerd kan worden op analgetisch effect, zonder het bij NSAID's passende plafondeffect.<sup>13,15</sup>

**Aanbeveling**

Opioiden dienen een vast onderdeel van de farmacologische pijnbehandeling bij matige tot ernstige postoperatieve pijn te vormen. Bij matige pijn kan veelal worden volstaan met NSAID's.

**2.6.3 Richtlijnen voor het maken van een keuze voor een opioïd****Wetenschappelijke onderbouwing**

Ten aanzien van agonisten geldt dat er geen klinisch bewijs is voor verschil in werkzaamheid tussen de verschillende opioïden, mits het basisprincipe wordt aangehouden dat opioïden gedoseerd dienen te worden op geleide van klinisch effect (equi-pijnbehandeling).<sup>12</sup> De cruciale vraag is wat de bijwerkingen zijn bij equi-analgetische dosering. Verschillen in bijwerking zijn in studies daarom vaak het gevolg van verschillen in pijnbehandeling.<sup>12</sup> Als bijwerkingen het gevolg zijn van (dezelfde) receptorbezetting, moeten equi-analgetische doses van verschillende opioïden immers vergelijkbare bijwerkingen geven. Toch blijken sommigen patiënten wel tegen het ene opioïd, maar niet tegen het andere opioïd te kunnen. Een verklaring hiervoor ontbreekt vooralsnog. Verandering van opioïd of toedieningswijze kan dan uitkomst bieden.<sup>12,21</sup>

**Conclusie**

Niveau 3	Alle opioïden hebben hetzelfde werkingsmechanisme en hebben daarom in principe dezelfde (bij-)werkingen. Argumenten voor het nut van verandering van toedieningswijze of omzetting van opioïden ('opioïd rotation') bij postoperatieve pijn zijn schaars en alleen gelegen in een bepaald bijwerkingsprofiel bij een individu.
	A2 Woodhouse 1999 <sup>21</sup> C McQuay 1999b <sup>15</sup>

**Overige overwegingen**

Gegeven het feit dat alle opioïden even effectief zijn, is er om reden van organisatie en veiligheid veel voor te zeggen om binnen een instituut te kiezen voor één basisopioïd voor postoperatieve pijnbehandeling.<sup>13</sup>

**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat in het kader van de postoperatieve pijnbehandeling binnen een instituut beter volstaan kan worden met één opioïd, waarbij in uitzonderingsgevallen (bijwerkingen) desnoods voor een ander opioïd gekozen kan worden.

**2.6.3.1 Morfine**

Morfine is het standaard opioïd waartegen alle andere worden gewogen. Het heeft een actief metaboliet, morfine-6-glucuronide (M6G), dat potenter is dan morfine. Variaties in farmacokinetiek op basis van leeftijd, nierfunctiestoornissen, duur en toedieningswijze kunnen resulteren in accumulatie van M6G, hetgeen bij een 'fixed-dose' regime potentieel gevaarlijk is.<sup>22</sup>

**2.6.3.2 Piritramide (Dipidolor®)**

De relatieve analgetische potentie van piritramide in vergelijking met morfine is gesteld op 0,7. Er is onvoldoende literatuur die de soms gehoorde claim van minder bijwerkingen (hypotensie, nausea, pruritus) in vergelijking met morfine ondersteunt. Piritramide is net als morfine geschikt voor toediening in de postoperatieve periode.<sup>23-25</sup>

**2.6.3.3 Methadon (Symoron®)**

Methadon is in principe geschikt voor postoperatieve pijnbehandeling. De lange halfwaardetijd maakt van methadon echter een moeilijk titreerbaar opioïd ('doorbraakpijn') in de postoperatieve situatie met een relatief groot accumulatiegevaar, met name bij ouderen, maar ook bij een gezonde jonge populatie.<sup>6,26,27</sup>

**2.6.3.4 Pethidine®**

Pethidine geeft vergelijkbare pijnbehandeling als morfine en werkt niet beter tegen koliekpijnen (zoals vroeger wel is gedacht).<sup>28</sup> Pethidine is het meest gebruikte opioïd bij de pijnbehandeling rond de partus, hoewel andere opioïden net zo effectief en veilig zijn.<sup>12,13,29</sup> Pethidine heeft echter unieke, vervelende bijwerkingen op basis van een toxisch metaboliet, norpethidine, dat met name bij herhaald toedienen en nierfunctiestoornissen tremor, agitatie en zelfs convulsies kan geven, die niet met naloxon zijn te antagoneeren.

**2.6.3.5 Nicomorfine (Vilan®)**

Over nicomorfine is, behoudens enkele studies met epidurale toediening, weinig literatuur voorhanden. Bovendien wordt nicomorfine binnenkort uit de handel genomen.

NB. Voor de opioïden codeïne, tramadol en buprenorfine: zie elders.

**Conclusie**

Niveau 1	Er zijn onvoldoende argumenten voor het gebruik van pethidine in de postoperatieve pijnbehandeling.
	A1 Elborne 2000 <sup>29</sup> D McQuay 1999a <sup>12</sup> ; McQuay 1998 <sup>13</sup>

**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat als gevolg van de onderling gelijke effectiviteit van opioïden, andere argumenten doorslaggevend moeten zijn voor het maken van een keuze. Bijwerkingsprofiel en farmacokinetiek pleiten tegen pethidine respectievelijk methadon. Piritramide is geschikt, maar duurder dan morfine. Morfine is derhalve het opioïd van keuze bij matige tot ernstige postoperatieve pijn.

**2.6.4 Bijwerkingen en bewaking****Wetenschappelijke onderbouwing**

Alle opioïden hebben (potentieel levensgevaarlijke) bijwerkingen. De belangrijkste zijn sedatie, ademdepressie, constipatie, misselijkheid/braken, urineretentie en pruritus. 'Histamine-release' kan met name (maar niet alleen) bij morfine voorkomen. Het effect van opioïden op de immuunfunctie is nog onvoldoende onderzocht.<sup>30</sup>

### 2.6.4.1 Sedatie

Opioidtherapie gaat gepaard met een dosisafhankelijke somnolentie/sedatie en verminderd cognitief functioneren (hallucinaties, onrust, slaapstoornissen) waarvoor veelal tolerantie optreedt. Ouderen zijn hiervoor het meest gevoelig; soms speelt hypoxemie hierbij een additionele rol.<sup>30-32</sup>

### 2.6.4.2 Ademdepressie/Hypoxemie

Ademdepressie is de meest gevreesde bijwerking van opioïden. Opioïden geven een afname van de O<sub>2</sub>- en CO<sub>2</sub>-respons met een afname van ademfrequentie, tidalvolume en ademminuutvolume via met name centrale (en mogelijk ook pulmonale) mechanismen. Ook de hoestreflex wordt onderdrukt. De incidentie van ademdepressie (tot 70%) is sterk afhankelijk van de definitie en de wijze van toediening maakt hierbij geen verschil. Belangrijke ademdepressie (apnoe) treedt echter nooit op zonder centraal zenuwstelseldepressie en is te antagoneren met naloxon. Bewaking van sedatie (sedatiescore) is dus cruciaal.<sup>32-33</sup>

Hypoxemie (SaO<sub>2</sub> <90%) wordt met name in de nachtelijke uren tot vijf dagen (!) postoperatief gezien. Meestal gaat het om episoden van hypoxemie zonder evidente ademdepressie. Pulsoximetrie is derhalve alleen een garantie voor veiligheid indien deze meting continu in de gaten wordt gehouden. Met name ouderen, slaapapneu, obese en cardiopulmonaal gecompromitteerde patiënten lopen risico op hypoxemie.<sup>34</sup> Daarnaast spelen comedicatie en de aard van de ingreep een grote rol. Het effect van de toedieningswijze (intrathecaal, epiduraal, systemisch) van het opioïd op de ademdepressie/hypoxemie is niet eenduidig,<sup>35-40</sup> hoewel intrathecaal toegediend morfine een langer aanhoudend effect lijkt te hebben.<sup>40</sup>

#### Conclusie

Niveau 1	Ademdepressie is de meest gevreesde bijwerking van opioïden die regelmatige controle noodzakelijk maakt.
	A2 <i>Motamed 1998<sup>37</sup>; Wheatley 1992<sup>38</sup>; Bailey 2000<sup>40</sup></i>

#### Aanbevelingen

Bij gebruik van opioïden in combinatie met sedativa dient men waar mogelijk sederende medicatie te staken of de opioïddosering aan te passen.

De werkgroep is van mening dat bij gebruik van opioïden het sedatieniveau (en in mindere mate de ademfrequentie) adequaat dient te worden bewaakt afhankelijk van opioïd en toedieningswijze. Indien (logistiek) mogelijk stellen wij, met het oog op de ideale postoperatieve follow-up, het gebruik van zuurstof tot twee tot drie dagen post operatief voor bij risicopatiënten (grote abdominale chirurgie, ouderen, obesitas, slaapapneu, cardiopulmonaal belast).

### 2.6.4.3 Obstipatie

Opioïden geven in vergelijking met epidurale lokaal anesthetica en NSAID's meer maag-darmpassagestoornissen.<sup>30,41,42</sup> Obstipatie is een bijwerking van alle opioïden die receptor-gemedieerd is via zowel centrale als perifere mechanismen.<sup>43</sup> Daarnaast spelen activatie van nociceptieve afferenten en sympatische efferenten een belangrijke rol bij de afgenomen post-operatieve gastro-intestinale motiliteit. De incidentie wordt geschat op meer dan 40%. Er is sprake van een toename van de oro-coecale transitijd (barium, radiopaques), een afname van de gastroduodenale motiliteit (paracetamol absorptietest) en een langere passagetijd (eerste flatus, ontlasting) bij opioïdgebruik. Hiervoor treedt weinig tot geen tolerantie op. Het is niet duidelijk of epidurale toediening van opioïden in combinatie met een lokaal anestheticum deze bijwerking doet verminderen.

#### Conclusie

Niveau 1	Opioïden geven in vergelijking met andere analgetica (NSAID, lokaal anesthetica via epiduraal) meer gastro-intestinale motiliteitstoornissen.
	A1 <i>Jorgensen 2000<sup>41</sup></i>
	A2 <i>Liu 1995<sup>42</sup></i>
	C <i>Kehlet 1996<sup>30</sup></i>

### 2.6.4.4 Postoperatieve misselijkheid en braken (POMB)

De geschatte incidentie van opioïd geïnduceerde postoperatieve misselijkheid en braken ligt tussen de 10-40%. Het mechanisme is niet geheel duidelijk. Er wordt gedacht aan stimulatie van opioïdreceptoren in de chemoreceptor triggerzone in de medulla, een toegenomen sensitiviteit van het vestibulum en een verhoogde antrumtonus van de maag. Anderzijds kan pijn zelf ook POMB induceren. In de meeste gevallen treedt tolerantie op.

De incidentie van POMB lijkt lager bij gebruik van epidurale lokaal anesthetica in vergelijking met opioïden en/of wanneer de dosis opioïd wordt verlaagd door gelijktijdig gebruik van NSAID's.<sup>30,44,45</sup>

#### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat opioïden in vergelijking met andere analgetica (NSAID, lokaal anesthetica via epiduraal) meer POMB geven.
	B <i>Grass 1993<sup>44</sup>; Thoren 1989<sup>45</sup></i>
	C <i>Kehlet 1996<sup>30</sup></i>

### 2.6.4.5 Jeuk

Men denkt dat jeuk het gevolg is van de aanwezigheid van opioïd in de liquor rond de derde en vierde ventrikel.<sup>32</sup> Jeuk wordt met name na epidurale en intrathecale toediening van morfine gezien en lijkt enigszins dosisafhankelijk.<sup>46-49</sup> Voor de behandeling komen vele farmaca in aanmerking, waaronder promethazine, ondansetron, naloxon en diclofenac.

**Conclusie**

Niveau 2	Jeuk kan met name na neuraxiale toediening van opioïden een probleem zijn.
B	<i>Slappendel 2000<sup>46</sup>; Charuluxananan 2000<sup>47</sup>; Choi 2000<sup>48</sup>; Colbert 1999<sup>49</sup></i>

**2.6.4.6 Urineretentie**

Urineretentie is voornamelijk een probleem bij intrathecale en epidurale toediening van opioïden, en dan met name in combinatie met lokaal anesthetica. Bij parenteraal toegediende opioïden wordt urineretentie weinig gezien. De genese wordt gedacht te verlopen via centrale, spinale en perifere (blaas-)opioïdreceptoren. Naloxon is relatief ineffectief en bewaking en katheterisatie vormt dan ook het voorkeursbeleid (zie *paragraaf 3.3*).<sup>32</sup>

**2.6.5 ‘Gebalanceerde pijnbehandeling’: Opioïden in combinatie met NSAID’s en/of paracetamol****Wetenschappelijke onderbouwing**

Gebalanceerde pijnbehandeling is een vorm van pijnbehandeling gebruikmakend van de combinatie van medicamenten (paracetamol, NSAID, lokaal anesthetica, opioïden, en andere) en soms toedieningswijzen (systemisch, epiduraal, intra-articulair) met als primair doel even effectieve pijnbehandeling, maar, als gevolg van lagere doseringen, minder (ernstige) bijwerkingen.<sup>50</sup>

**2.6.5.1 Paracetamol**

Vele studies tonen aan dat gelijktijdige toediening van paracetamol effectief is en de opioïd-behoefte vermindert.<sup>17,51-54</sup> De wijze van toediening van opioïd of paracetamol speelt daarbij geen rol.

**Conclusie**

Niveau 1	Toevoeging van paracetamol heeft een opioïdsparing effect.
A1	<i>Collins 2000<sup>17</sup>; Edwards 2000<sup>51</sup></i>
A2	<i>Peduto 1998<sup>52</sup>; Schug 1998<sup>53</sup>; Cobby 1999<sup>54</sup></i>

**2.6.5.2 NSAID’s**

Cotoediening van NSAID’s blijkt in de meeste studies effectief en gepaard gaand met een verminderde opioïdbehoefte.<sup>55-58</sup> Eén studie toont een verminderde opioïdbehoefte aan bij een combinatie van paracetamol en NSAID.<sup>59</sup> In andere studies lijken opioïdgeïnduceerde bijwerkingen (ademdepressie, misselijkheid, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen) ook afgenomen.<sup>30,42,59,60</sup>

**Conclusies**

Niveau 1	Toevoeging van een NSAID heeft een opioïdsparing effect.
A2	<i>Rao 2000<sup>55</sup>; Rapanos 1999<sup>56</sup>; Wideman 1999<sup>57</sup>; Picard 1997<sup>58</sup>; Moren 1997<sup>60</sup></i>
Niveau 1	Toevoeging van NSAID’s aan opioïden (gebalanceerde pijnbehandeling) resulteert in minder respiratoire en gastro-intestinale bijwerkingen.
A2	<i>Liu 1995<sup>42</sup>; Montgomery 1996<sup>59</sup>; Moren 1996<sup>60</sup></i>
C	<i>Kehlet 1996<sup>30</sup></i>

**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat bij gebruik van opioïden in de postoperatieve fase, indien mogelijk, paracetamol en/of NSAID’s eveneens toegediend dienen te worden.

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Een leidend principe moet zijn dat opioïden op de meest effectieve, meest veilige en minst invasieve manier moeten worden toegediend. Patiënttevredenheid, organisatie en kosten van de postoperatieve pijnservice spelen hierbij een belangrijke rol. In alle gevallen geldt dat een voldoende en snelle oplaaddosering essentieel is.<sup>5,12,22</sup> Er is daarbij weinig verschil in werkingstijd tussen de verschillende genoemde opioïden voor postoperatieve pijnbehandeling (morfine, piritramide). De toedieningswijze maakt het verschil: intraveneus (2-5 min), intramusculair (15-30 min) of oraal (30-90 min). Het is mogelijk dat de hoogte van de oplaaddosering daarbij indicatief is voor de (latere) postoperatieve opioïdbehoefte.<sup>61</sup>

**Conclusie**

Niveau 1	Een voldoende oplaaddosering van opioïden is noodzakelijk voor snelle en effectieve pijnbehandeling.
A1	<i>Faura 1998<sup>22</sup></i>
C	<i>Upton 1997<sup>5</sup>; McQuay 1999a<sup>12</sup></i>

**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat gekozen moet worden voor een toedieningswijze die snel, veilig en kosteneffectief is, gepaard gaand met de grootst mogelijke tevredenheid van de patiënt. Een voldoende oplaaddosering is daarbij te allen tijde cruciaal.



### 2.6.6.1 Intraveneus

Intraveneuze toediening heeft de voorkeur indien snelle pijnbehandeling gewenst is en/of hoge doses nodig (blijken te) zijn. Dat is met name in de direct-postoperatieve fase vaak het geval, dus op de verkoeverkamer. Daarnaast is er een belangrijke plaats voor intraveneuze toediening gereserveerd in het kader van de patiëntgecontroleerde pijnbehandeling (PCIA, zie *paragraaf 2.7*) en als continue infusie op de afdeling onder bewaking van minimaal sedatie- en pijnscore. Belangrijk voordeel boven intramusculair is dat intraveneuze toediening gepaard gaat met een grotere patiënttevredenheid.<sup>5,13,62,63</sup>

#### Conclusie

Niveau I	Intraveneuze toediening van opioïden geniet de voorkeur door het snelle en voorspelbare effect.
	A2 <i>McArdle 1986</i> <sup>62</sup> ; <i>Aubrun 2001</i> <sup>63</sup>
	C <i>Upton 1997</i> <sup>5</sup> ; <i>McQuay 1998</i> <sup>13</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat waar mogelijk voor de intraveneuze toedieningswijze van opioïden gekozen moet worden. Dit geldt zeker voor de verkoeverkamer; voor andere afdelingen kunnen logistieke en kostenoverwegingen (lees: ontbreken van continue bewaking en veiligheid) doen besluiten tot andere toedieningswijzen. Intraveneus moet opgeladen worden (verkoeverkamer, onder bewaking) tot het gewenste analgetische effect bereikt is.

Voor patiëntgecontroleerde pijnbehandeling met opioïden intraveneus (PCIA) zie *paragraaf 2.7*.

### 2.6.6.2 Oraal

De orale route is problematisch indien:

- de pijnbehandeling snel effectief moet zijn;
- de pijnintensiteit sterk wisselt (bewegings- en doorbraakpijn);
- patiënten slecht kunnen slikken of een gastro-intestinale motiliteitstoornis hebben.

Orale toediening heeft dan ook niet de voorkeur in de postoperatieve fase. Desalniettemin is er ten minste één studie die kan aantonen dat morfinetabletten (vertraagde afgifte) een goed alternatief voor intramusculaire toediening bij heupchirurgie onder spinaal anesthesie vormen.<sup>64</sup> 'Rescue'-medicatie voor met name de eerste uren postoperatief lijkt echter om bovengenoemde redenen te allen tijde raadzaam.<sup>65</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	De orale route voor opioïden heeft in de direct-postoperatieve fase niet de voorkeur. Na herstel van gastro-intestinale functie of na locoregionale anesthesie is de orale toedieningswijze waarschijnlijk een goed alternatief.
	A2 <i>Bourke 2000</i> <sup>64</sup>
	C <i>Smith 1998</i> <sup>65</sup>

#### Aanbeveling

Oraal toegediende opioïden hebben in de (direct-)postoperatieve fase niet de voorkeur. Bij gebruik van orale opioïden zijn afspraken over (snelwerkende) 'rescue'-medicatie aan te raden.

### 2.6.6.3 Intramusculair

Intramusculaire toediening van opioïden is pijnlijk en heeft, behoudens een lagere en vertraagde piekplasmaspiegel, geen farmacokinetische voordelen boven intraveneus. De opname is bovendien afhankelijk van huid- en spierdoorbloeding en daarom niet geheel voorspelbaar (hypovolemie, hypothermie). Vergelijkende studies met PCA-intraveneus tonen aan dat intramusculaire toediening binnen een goede organisatie goedkoper en net zo effectief is, echter meer verplegingstijd kost en vaak gepaard gaat met minder patiënttevredenheid.<sup>13,66-68</sup> Een herhalingsdosis behoort dan tot de mogelijkheden en kan veilig één uur na de laatste gift worden gegeven.<sup>5</sup> Bij ouderen is, op grond van de veelal bestaande comorbiditeit en farmacokinetische en -dynamische factoren, voorzichtigheid geboden in verband met de hogere piekplasmaspiegel en daarmee de grotere kans op ademdepressie.<sup>5,21,69,70</sup>

PCA-intraveneus heeft hier de voorkeur met het oog op de betere dosistitratie, de betere adaptatie aan veranderende opioïdbehoefte en de verminderde fluctuaties in opioïdplasmaspiegels.

#### Conclusie

Niveau I	Intramusculaire toediening van opioïden is binnen een goede organisatie een goedkoop alternatief voor PCA-intraveneus. De 'prijs' is meer personeelsbelasting en vaak minder tevredenheid van de patiënt.
	A2 <i>D'Haese 1998</i> <sup>66</sup> ; <i>Snell 1997</i> <sup>67</sup> ; <i>Choiniere 1998</i> <sup>68</sup> ;
	<i>Lavand'Homme 1998</i> <sup>69</sup> ; <i>Egbert 1990</i> <sup>70</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de intramusculaire toedieningswijze van opioïden niet de beste keuze is voor de postoperatieve pijnbehandeling. Ingebed in een strakke organisatie met frequente controles van pijn en sedatie, waarbij op geleide van deze controles de opioïddosering wordt aangepast, is de intramusculaire toedieningswijze een goede optie.

### 2.6.6.4 Subcutaan

Het grote voordeel boven intramusculaire toediening is dat via de subcutane route bij herhaalde doses gekozen kan worden voor een onderhuidse vleugelnaald/venflon die enkele dagen in situ kan blijven. De farmacokinetiek is vergelijkbaar met die van intramusculaire toediening. Eventueel kan zelfs voor continue infusie worden gekozen, mits het volume niet te groot is. Subcutane toediening levert een grotere patiënttevredenheid op in vergelijking met intramusculair en scoort op dit vlak in sommige studies net zo goed als intraveneuze toediening.<sup>71-75</sup> Lokale huidirritatie kan optreden.

## Conclusie

Niveau 1	Subcutane toediening is, binnen een goede organisatie, een zeer kosten-effectieve toedieningswijze voor postoperatieve opioïden en kan tevens een interessant en goedkoop alternatief voor PCA-intraveneus zijn.
	A2 <i>Cooper 1996<sup>71</sup>; Gopinathan 2000<sup>72</sup>; Dawson 1999<sup>73</sup>; Munro 1998<sup>74</sup>; White 1990<sup>75</sup></i>

## Aanbeveling

Ingebed in een strakke organisatie met frequente controles van pijn en sedatie, waarbij op geleide van deze controles de opioïddosering wordt aangepast, is de subcutane toedieningswijze op grond van patiënttevredenheid een betere optie dan intramusculaire toediening.

### 2.6.6.5 Transdermaal

Het meeste onderzoek is gedaan met fentanyl (Durogesic®). Hoewel theoretisch en logistiek zeer interessant en enkele studies positief zijn, is de transdermale toediening (vooralsnog) op farmacokinetische gronden niet geschikt voor bestrijding van acute pijn: de tijd tussen applicatie van de pleister en minimaal effectieve plasmaspiegels en maximaal effectieve spiegels is te lang (1,5-40 uur, resp. 12-48 uur) en de variabiliteit is te hoog. Bovendien vindt absorptie van fentanyl plaats tot nog lang na het verwijderen van de pleister. De relatief korte duur van de meeste postoperatieve pijn maakt adequate dosering daarmee moeizaam (te weinig of te veel).<sup>76-78</sup>

## Conclusie

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat in de postoperatieve fase geen plaats is voor transdermale opioïdsuppletie met de huidig beschikbare middelen.
	D <i>NHMRC 1999<sup>78</sup></i>

### 2.6.6.6 Intra-articulair

De theoretische basis voor het geven van opioïden rond het perifere zenuwstelsel is de aanwezigheid van perifere opioïdreceptoren en het effect op de inflammatoire respons. De hypothese is daarbij, dat perifere opioïdreceptoren worden geactiveerd bij ontsteking. Bijna alle studies zijn gedaan bij artroscopie van de knie. In een systematische review van de gepubliceerde literatuur, blijken slechts weinig studies goed van opzet, maar zijn er in de meeste studies wel bewijzen of aanwijzingen voor effectiviteit, zeker in de eerste uren postoperatief.<sup>13,79</sup> De doses morfine in de studies variëren daarbij tussen de 1 en 10mg intra-articulair en belangrijke bijwerkingen zijn niet beschreven. Veelal is echter bupivacaïne erbij gegeven, hetgeen interpretatie moeilijk maakt.

## Conclusie

Niveau 1	Intra-articulaire toediening van morfine bij artroscopie van de knie heeft een (kortdurend) analgetisch effect.
	A1 <i>Kalso 1997<sup>79</sup></i> C <i>McQuay 1999<sup>13</sup></i>

## Overige overwegingen

Aangezien in de klinische praktijk artroscopie van de knie veelal onder neuraxiale blokkade wordt verricht, is het kortdurend analgetisch effect van intra-articulair toegediende opioïden in de postoperatieve fase mogelijk minder relevant, zeker gezien het feit dat bupivacaïne vaak tegelijkertijd intra-articulair wordt toegediend. Echter, op theoretische gronden (perifere opioïdreceptoren) en op grond van bewezen veiligheid, valt de intra-articulaire toediening van opioïden ons inziens wel degelijk te overwegen.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat het intra-articulaire gebruik van lage doses opioïden (<2mg morfine) in combinatie met lokaal anesthetica na artroscopie van de knie, te overwegen valt.

### 2.6.6.7 Perifeer

Er zijn tot op heden geen bewijzen dat perifeer toegediende opioïden, uitgezonderd intra-articulair in de knie, analgetisch werkzaam zijn, noch dat zij bijwerkingen geven (plexus, Bier's block, perineuraal, wondinfiltratie, intrapleuraal, intraperitoneaal).<sup>80</sup> Een verklaring voor het ontbreken van effect kan zijn dat de in de studies toegepaste doses te laag waren (tot 5mg morfine). Ook is het mogelijk dat het kniemodel beter overeenkomt met het inflammatieproces, noodzakelijk voor sensitatisatie van perifere opioïdreceptoren.

#### Conclusie

Niveau I	Er is vooralsnog geen bewijs voor de effectiviteit van perifeer (behoudens in de knie) toegediende opioïden bij acute pijn
	A1 Picard 1997 <sup>80</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er vooralsnog een beperkte plaats is voor het perifeer toedienen van opioïden, behoudens bij artroscopieën.

### 2.6.6.8 Intrathecaal

De ontdekking van opioïdreceptoren in de achterhoorn van het ruggenmerg heeft geleid tot het rationeel toepassen van intrathecale en epidurale toedieningswijzen. Voor epidurale pijnbehandeling met opioïden: zie elders.

De keuze van het opioïd voor intrathecale toediening wordt beïnvloed door een aantal factoren. Het hydrofiele morfine heeft vanwege de lange werking (tot 24 uur postoperatief) en de rostrale redistributie (in vergelijking met het lipofiele sufentanil en fentanyl) de meeste aandacht gekregen in de literatuur. Hoewel de effectiviteit van morfine intrathecaal niet ter discussie staat, zijn de bijwerkingen een potentieel probleem. Dit geldt met name voor de late ademdepressie (tot 24 uur) en de bovengemiddeld voorkomende jeuk. Steeds lagere doses lijken in recente studies echter een belangrijke vergroting van de veiligheidsmarge te hebben opgeleverd.<sup>81-84</sup> Doses tussen de 0,1 en 0,3mg morfine blijken effectief en veilig. De O<sub>2</sub>- en CO<sub>2</sub>-respons blijft echter wel langer onderdrukt in vergelijking met systemisch toegediend morfine.<sup>40</sup>

#### Conclusie

Niveau I	Morfine intrathecaal in lage doses (<0,3mg) tezamen met een lokaal anestheticum is effectief én veilig.
	A2 Slappendel 1999 <sup>81</sup> ; Boezaart 1999 <sup>82</sup> ; Liu 2001 <sup>83</sup> ; Cole 2000 <sup>84</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er, op indicatie, voor de intrathecale toediening van zeer lage doses morfine een plaats is in de postoperatieve pijnbehandeling. Gezien de ernst van de potentiële bijwerkingen ((late) ademdepressie, POMB) pleiten wij daarbij wel voor intensieve bewaking (sedatie).

### 2.6.7 'Pre-emptieve pijnbehandeling': opioïden, paracetamol en NSAID's

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Bij pre-emptieve pijnbehandeling bestaan er twee vooronderstellingen: ten eerste dat een analgetische interventie gestart vóór de nociceptieve prikkel meer effectief is dan die erna en ten tweede dat dit effect langer duurt dan de werkingsduur van de analgetische interventie.<sup>85</sup> De 'ontdekking' van perifere en centrale sensitatisatie bij dierexperimenteel onderzoek, heeft geleid tot het concept van de pre-emptieve pijnbehandeling in de perioperatieve situatie. Deze onderzoeken wijzen erop dat door de centrale sensitatisatie de depolarisatie van pijnvezels langer duurt dan het originele nociceptieve signaal. Het lijkt dan ook beter de centrale sensitatisatie te voorkómen dan deze te behandelen. Vanuit deze dierexperimentele onderzoeken werd getracht de conclusies te extrapoleren naar de klinische praktijk.<sup>85-87</sup>

Het interpreteren van klinische studies bij pre-emptieve pijnbehandeling is moeilijk vanwege het ontbreken van standaardisatie. De reviews geven toch wel enig houvast. Klinische studies naar het postoperatieve analgetische effect van pre- versus postoperatieve opioïdsuppletie tenderen naar een zwak en tijdelijk positief effect van de pre-emptieve toediening.<sup>13,88-92</sup> In de studies werd gebruikgemaakt van morfine tot romg (intramusculair, epiduraal of intraveneus) en fentanyl (epiduraal). Het bewijs voor een pre-emptieve werking van paracetamol en NSAID's is niet aangetoond.<sup>85,86</sup>

#### Conclusies

Niveau I	Mogelijk is er een zwak en tijdelijk pre-emptief effect van opioïden, maar het bewijs is niet overtuigend.
	A1 McQuay 1995 <sup>85</sup> ; Rice 1995 <sup>87</sup> A2 Katz 1992 <sup>89</sup> ; Richmond 1993 <sup>90</sup> ; Choe 1997 <sup>91</sup> ; Aida 2000 <sup>92</sup>
Niveau I	De pre-emptieve werking van paracetamol of NSAID's wordt niet bevestigd door klinisch onderzoek.
	A1 McQuay 1995 <sup>85</sup> ; Rice 1995 <sup>87</sup> D McQuay 1998 <sup>13</sup> ; NHMRC 1998 <sup>8</sup>

Niveau 2

Er zijn aanwijzingen dat een vroege 'agressieve' postoperatieve pijnbehandeling de kans op overgang naar een chronisch pijntype kan doen verminderen.

A2 Katz 1992<sup>89</sup>

### Overige overwegingen

Veel studies zijn begin 90-er jaren verricht met het éénmalig toedienen van het analgeticum voor en/of na de nociceptieve stimulus (ingreep). Het lijkt steeds duidelijker te worden dat een éénmalige pre-emptieve therapie weinig tot geen effect zal hebben, omdat de afferente neuronale activiteit op spinaalniveau zich ook voortzet na de ingreep vanwege de inflammatoire respons bij het beschadigde weefsel. Deze postoperatieve verhoogde neuronale activiteit dient dan ook goed behandeld te worden door middel van goede, gecontinueerde postoperatieve pijnbehandeling van voldoende kwaliteit en intensiteit wil de pre-emptieve pijnbehandeling enige zin hebben.<sup>85-87</sup>

Er is onvoldoende klinisch bewijs voor het pre-emptieve gebruik van opioïden, NSAID's of paracetamol. Er kan echter een farmacokinetische reden zijn om standaard preoperatief te starten met toediening van NSAID's of paracetamol. Hierbij kan gedacht worden aan kortdurende ingrepen met naar verwachting matige postoperatieve pijn, opdat postoperatief reeds een voldoende hoge plasmapijnelaanwezigheid is.

### Aanbeveling

Op grond van de bestaande literatuur adviseert de werkgroep het alleen pre-emptieve gebruik van paracetamol, NSAID's en opioïden niet. Ingebed in de totale (multimodale) postoperatieve pijnbehandeling kan het perspectieven bieden.

### Literatuur

- Carr D, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353:2051-8.
- Kehlet H. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1998.
- Woodhouse A, Mather LE. The minimum effective concentration of opioids: a revisitatie with patient-controlled analgesia fentanyl. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:259-67.
- MacIntyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996;64:357-64.
- Upton RN, Semple TJ, McIntyre PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. *Clin Pharmacokin* 1997;33:225-44.
- Forman WB. Opioid analgesic drugs in the elderly (review). *Clin Geriatr Med* 1996;12(3): 489-500.
- Egbert AM. Postoperative pain management in the frail elderly (review). *Clin Geriatr Med* 1996;12(3):583-99.
- Tyler DC, Pomietto M, Womack W. Variation in opioid use during PCA in adolescents. *Paediatr Anaesth* 1996;6:33-8.
- Sarton E, Olofsen E, Romberg R, Hartigh J den, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000;93:1245-54.
- Zhou HH, Sheller JR, Nu H, Wood M, Wood AJ. Ethnic differences in response to morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:507-13.
- Nieuwenhuijsen MC van den, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Kleef JW van, Bovill JG. Target-controlled infusion of alfentanil for postoperative analgesia: contribution of plasma protein binding to intra-patient and inter-patient variability. *Br J Anaesth* 1999;82:580-5.
- McQuay HJ. Opioids in pain management. *Lancet* 1999;353:2229-32.
- McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford;Oxford University Press.
- Porter J, Jick H. Addiction rate in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980;302:123.
- McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Injected morphine in postoperative pain; a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:164-74.
- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000;Oxford:Update Software.
- Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dextropropoxyphene alone and with paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001;Oxford:Update Software.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dihydrocodeine for postoperative pain (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000;Oxford:Update Software.
- Moore RA, McQuay HJ. Single patient data meta-analysis of 3543 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69:287-94.
- Rainer TH, Jacobs P, Ng YC, Cheung NK, Tam M, Lam PK, et al. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomized trial. *BMJ* 2000;321:1247-51.
- Woodhouse A, Ward ME, Mather LE. Intra-subject variability in postoperative patient controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? *Pain* 1999;80(3):545-53.
- Faura CC, Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. Systematic review of factors affecting the ratios for morphine and its major metabolites. *Pain* 1998;74:43-53.
- Morlion B, Ebner E, Weber A, Finke W, Puchstein C. Influence of bolus size on efficacy of postoperative patient-controlled analgesia with piritramide. *Br J Anaesth* 1999;82:52-5.
- Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H, et al. postoperative pain control following remifentanyl-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000;55:315-22.
- Kietzmann D, Bouillon T, Hamm C, Schwabe K, Schenk H, Gundert-Remy U, et al. Pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of piritramide in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:888-94.
- Chui PT, Gin T. A double blind randomized trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:46-51.
- Laur DF, Sinkovich J, Betley K. A comparison of intraoperative morphine sulfate and methadone hydrochloride on postoperative visual analogue scale pain scores and narcotic requirements. *CRNA* 1995;6:21-5.
- Smith LA, Carroll D, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth* 2000 Jan;84(1):48-58.
- Elborne D, Wiseman RA. Types of intra-muscular opioids for maternal pain relief in labour (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001;Oxford:Update Software.
- Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration? *J Clin Anesth* 1996;8(6):441-5.
- Rosenberg J, Kehlet H. Postoperative mental confusion, association with postoperative hypoxemia. *Surgery* 1993 Jul;114(1):76-81.

32. Camu F. Side effects of opioids in postoperative pain treatment. *Acta Anaesth Belg* 1996;47:105-9.
33. Mulroy MF. Monitoring opioids (review). *Reg Anesth* 1996;21(6 suppl):89-93.
34. Reeder MK, Goldman MD, Loh L, Muir AD, Casey KR, Lehane JR. Late postoperative nocturnal dips in oxygen saturation in patients undergoing major abdominal vascular surgery. *Anesthesia* 1992;47:110-5.
35. Choi HJ, Little MS, Garber SZ, Tremper KK. Pulse oximetry for monitoring during ward analgesia: epidural morphine versus parenteral narcotics. *J Clin Monit* 1989;5(2):87-9.
36. Nozaki-Taguchi N, Oka T, Kochi T, Taguchi N, Mizuguchi T. Apnoea and oximetric desaturation in patients receiving epidural morphine after gastrectomy: a comparison of intermittent bolus and patient controlled administration. *Anaesth Intensive Care* 1993;21(3):292-7.
37. Motamed C, Spencer A, Farhat F, Bourgain JL, Lasser P, Jayr C. Postoperative hypoxemia: continuous extradural infusion of bupivacaine and morphine vs patient controlled analgesia with intravenous morphine. *Br J Anaesth* 1998;80(6):742-7.
38. Wheatley RG, Shepherd D, Jackson IJ, Madej TH, Hunter D. Hypoxemia and pain relief after upper abdominal surgery: comparison of i.m. and patient controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1992;69(6):558-61.
39. Wheatley RG, Somerville ID, Sapsford DJ, Jones JG. Postoperative hypoxemia: comparison of extradural, i.m. and patient controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64(3):267-75.
40. Bailey PL, et al. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N Engl J Med* 2000;343:1228-34.
41. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2000;Oxford:Update Software.*
42. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995;83(4):757-65.
43. Thorn SE, Wattwil M, Lindberg G, Sawe J. Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(2):177-86.
44. Grass JA, Sakima NT, Valley M, Fischer K, Jackson C, Walsh P, et al. Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 1993;78:642-8.
45. Thoren T, Sundberg A, Wattwil M, Garvill JE, Jurgensen U. Effects of epidural bupivacaine and epidural morphine on bowel function and pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:181-5.
46. Slappendel R, Weber EW, Benraad B, Limbeek J van, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17(10):616-21.
47. Charuluxananan S. Ondansetron for treatment of ontrathecal morphine-induced pruritus after caesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:535-9.
48. Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ. Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Can J Anaesth* 2000;47:33-7.
49. Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC. The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1999;54:948-52.
50. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesthesia* 1997;78:606-17.
51. Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2000;Oxford:Update Software.*
52. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of proparacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:293-8.
53. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinney M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998;87(2):368-72.
54. Cobby TF, Crighton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999;83:253-6.
55. Rao AS, Cardoso M, Inbasegaran K. Morphine sparing effect of ketoprofen after abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:22-6.
56. Rapanos T, Murphy P, Szalai JP, Burlacoff L, Lam-McCulloch J, Kay J. Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1999;46:725-30.
57. Wideman GL, et al. Analgesic efficacy of a combination of hydrocodone with ibuprofen in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:66-76.
58. Wideman GL, Keffer M, Morris E, Doyle RT Jr, Jiang JG, Beaver WT. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain* 1997;73:401-6.
59. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR. Morphine consumption in patients receiving paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth* 1996;77:445-7.
60. Moren J, Francois T, Blanloeil Y, Pinaud M. The effects of a NSAID (ketoprofen) on morphine respiratory depression: a double blind, randomized study in volunteers. *Anesth Analg* 1997;85:400-5.
61. Stamer UM, Grond S, Maier C. Responders and non-responders to postoperative pain treatment: the loading dose predicts analgesic needs. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:103-10.
62. McArdle CS. Continuous and patient controlled analgesic infusions. In: Doyle, eds. 1986 International Symposium on Pain Control. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 1986;123:17-23.
63. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:159-65.
64. Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll M. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 2000;90(2):427-30.
65. Smith G, Power I. Audit and bridging the analgesic gap. *Anesthesia* 1998;53:521-2.
66. D'Haese J, Vanlersberghe C, Umbrain V, Camu F. Pharmaco-economic evaluation of a disposable patient controlled analgesia device and intramuscular analgesia in surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15(3):297-303.
67. Snell CC, Fothergill-Bourbonnais F, Durocher-Hendriks S. Patient controlled analgesia and intramuscular injections: a comparison of patient pain experiences and postoperative outcomes. *J Adv Nurs* 1997;25(4):681-90.
68. Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, et al. Efficacy and costs of patient controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology* 1998;89(6):1377-88.
69. Lavand'Homme P, Kock M de. Practical guidelines on the postoperative use of patient controlled analgesia in the elderly. *Drugs Aging* 1998;13(1):9-16.
70. Egbert AM, Parks LH, Short LM, Burnett ML. Randomized trial of postoperative patient controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med* 1990;150(9):1897-903.
71. Cooper IM. Morphine for postoperative analgesia. A comparison of intramuscular and subcutaneous routes of administration. *Anaesth Intensive Care* 1996;24(5):574-8.
72. Gopinathan C, Sockalingham I, Fung MA, Peat S, Hanna MH. A comparative study of patient controlled epidural diamorphine, subcutaneous diamorphine and an epidural diamorphine/bupivacaine combination for postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17(3):189-96.

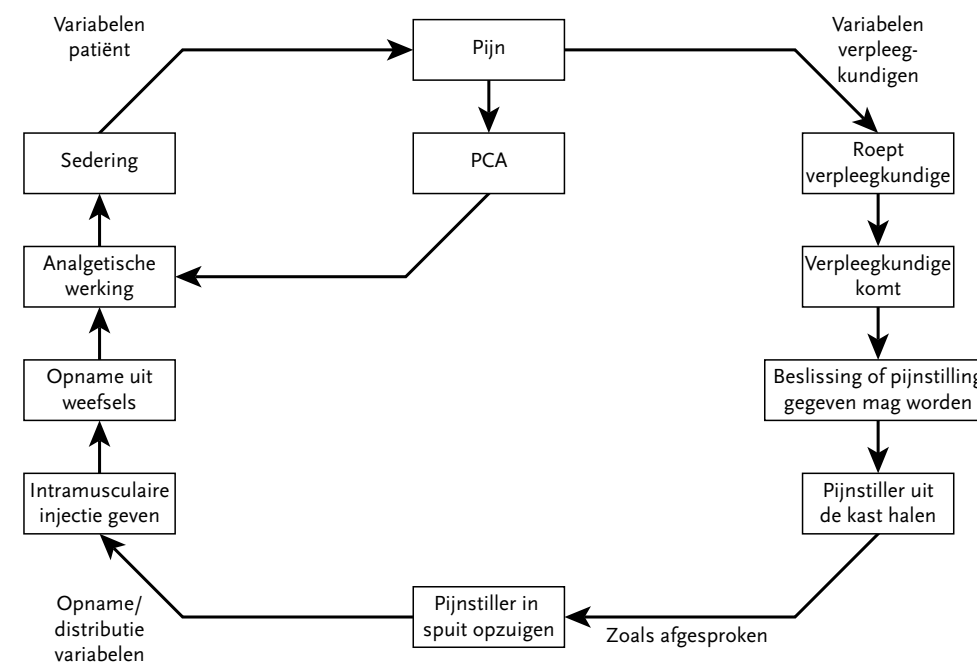
73. Dawson L, Brockbank K, Carr EC, Barrett RF. Improving patients postoperative sleep: a randomized control study comparing subcutaneous with intravenous patient controlled analgesia. *J Adv Nurs* 1999;30(4):875-81.
74. Munro AJ, Long GT, Sleight JW. Nurse administered subcutaneous morphine is an satisfactory alternative to intravenous patient controlled analgesia morphine after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998;87(1):11-5.
75. White PF. Subcutaneous-PCA: an alternative to IV-PCA for postoperative pain management. *Clin J Pain* 1990;6(4):297-300.
76. Grond S, Radbruch L, Lehman KA. Clinical Pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinetic* 2000 Jan;38(1):59-89.
77. Lehmann LJ, DeSio JM, Radvany T, Bikhazi GB. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997;22(1):24-8.
78. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Report. Acute pain Management: The Scientific Evidence. Canberra;NHMRC:1999.
79. Kalso E, Tramer MR, Carroll D, McQuay HJ, Moore RA. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. *Pain* 1997;71:127-34.
80. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systemic review of randomised controlled trials. *Pain* 1997;72(3):309-18.
81. Slappendel R, Weber EW, Dirksen R, Gielen MJ, Limbeek J van. Optimization of the dose of intrathecal morphine in total hip surgery: a dose finding study. *Anesth Analg* 1999;88:822-6.
82. Boezaart AP, Eksteen JA, Spuy GV, Rossouw P, Knipe M. Intrathecal morphine. Double blind evaluation of optimal dosage for analgesia after major lumbar surgery. *Spine* 1999;24:1131-7.
83. Liu N, Kuhlman G, Dalibon N, Moutafis M, Levron JC, Fischler M. A randomized double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 2001;92:31-6.
84. Cole PJ, Craske DA, Wheatley RG. Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroscopy. *Br J Anaesth* 2000;85:233-7.
85. Wilder-Smith OH. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000;129:505-24.
86. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362-79.
87. Rice ASC. The relative effects of analgesic therapy administered before, during or after surgical injury. *Seminars in the Neurosciences* 1995;7:245-51.
88. McQuay Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical trials. *Ann Med* 1995;27:249-56.
89. Katz J. Pre-emptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46.
90. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet* 1993;342:73-5.
91. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997;84:560-3.
92. Aida S, Fujihara H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized controlled double blind study. *Pain* 2000;84:169-73.

## 2.7 PCA intraveneus

### 2.7.1 Algemeen

Patiëntgecontroleerde pijnbehandelingsystemen (PCA-systemen) werden in 1968 geïntroduceerd. De eerste niet-gecontroleerde trials toonden de voordelen van deze PCA-technieken aan in vergelijking met de conventionele technieken.<sup>1</sup>

Op verzoek toediening van intramusculaire pijnmedicatie is een weliswaar goedkoop, simpel en breed toegepaste manier van postoperatieve pijnbehandeling, maar er wordt vaak te laag gedoseerd en er treedt frequent vertraging van de toediening op. Daarnaast worden de voorgeschreven doseringen door de verpleging soms eigenhandig verminderd. PCA vermijdt de verpleeg-, doserings- en absorptievariabiliteit (zie *figuur 2*). Een absolute voorwaarde voor het PCA-concept is overigens dat de patiënt actief participeert in zijn/haar pijnbehandeling.



Figuur 2 Postoperatieve pijnbehandelcyclus van conventionele versus PCA-technieken.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel er gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) zijn die aantonen dat enerzijds de pijnbehandeling, de patiënttevredenheid en de longfunctie beter zijn en anderzijds er minder

sedatie, opioïdconsumptie en postoperatieve complicaties optreden in PCA<sup>1</sup>, is er een aantal RCT's dat geen bewijs vindt dat PCA intraveneus (PCIA) klinische voordelen heeft in vergelijking met intramusculaire opioïden volgens een vast schema of op verzoek met attente verpleegkundigen.<sup>2-6</sup> Helaas zijn veel van deze studies matig qua methodologie door het gebruik van subjectieve meetpunten in de beoordeling van de effecten van PCIA. Tevens werd in de studies die geen verschil lieten zien het PCIA-beleid gekenmerkt door een te lange 'lockout'-interval, een te lage 'demand'-dosis en meer bijwerkingen door additionele intramusculaire opioïddoses. Daarentegen werd het conventionele beleid vertroebeld door supplementaire intraveneuze opioïddoses.

Er is één meta-analyse uit 1993 die PCIA vergelijkt met conventionele technieken.<sup>7</sup> De reviewers concludeerden dat PCIA sterk geprefereerd werd door de patiënten ten gevolge van een betere pijnbehandeling zonder toename van de opioïdgerelateerde bijwerkingen. Hoewel er een trend was naar een opioïdsparend effect en een korter ziekenhuisverblijf, kon geen significantie worden aangetoond. Mogelijk door het beperkte aantal van 15 RCT's. Recent is een meta-analyse verschenen van Walder et al. die opioïdgebaseerde PCIA vergelijkt met de intramusculaire, subcutane of intraveneuze toediening van hetzelfde opioïd.<sup>8</sup> Zij vonden een betere pijnbehandeling en minder pulmonale complicaties in de PCIA-groep. Daarnaast werd PCIA door de patiënten geprefereerd boven de conventionele technieken.

## Conclusie

Niveau I	PCIA geeft een betere pijnscore in vergelijking met conventionele (intraveneuze, intramusculaire en subcutane) behandeling met opioïden en een grotere patiënttevredenheid, zonder toename van de bijwerkingen.  <i>A1 Ballantyne 1993<sup>7</sup>; Walder 2001<sup>8</sup></i>
----------	---

## Overige overwegingen

Ondanks dat er in het verleden voorgesteld is om speciale bewaking te gebruiken tijdens PCA (bijvoorbeeld pulseoximetrie, apneumonitoring) is de kans op respiratoire depressie klein. In een prospectief onderzoek bij 4.000 postoperatieve PCIA-patiënten ondervonden negen patiënten respiratoire problemen. Factoren die de kans op respiratoire depressie verhogen:

- Patiëntenleeftijd (>70 jaar).
- Geneesmiddeleninteracties.
- Continue opioïdinfusie.
- Supplementaire opioïddoses toegediend door verpleegkundigen of artsen.
- Hypovolemie.
- Technische fouten van de pomp.
- Oneigenlijk gebruik van PCA door de patiënt, zoals het uit handen geven van de pushbutton aan de familie.<sup>9</sup>

De postoperatieve longfunctie is vergelijkbaar tussen intramusculaire opioïden en PCIA.<sup>2,10</sup> Logistieke overwegingen (zoals kosten, organisatie) vormen vooralsnog beperkingen voor een brede invoering van PCIA.

## Aanbeveling

Geadviseerd wordt om PCIA toe te passen bij (geselecteerde) patiënten die enerzijds de PCA-techniek begrijpen en anderzijds een zodanige ingreep ondergaan dat toediening van een opioïd voor langere duur noodzakelijk is.

In een recente review van Cokefair et al., is gekeken naar het nut van een continu-infuus met opioïden naast PCIA.<sup>11</sup> Hoewel de auteurs in de negen onderzochte studies geen daling zagen van de pijnscores en het aantal verzoeken voor pijnbehandeling (demands) in de PCIA met continu-infuusgroep, kon door het verschil in methodologie van de negen studies geen uitspraak worden gedaan over de voorkeur voor PCIA met of zonder continu-infuus. Wel lieten veel van deze studies een toename van de bijwerkingen zien in aanwezigheid van een continu-infuus.

## Conclusie

Niveau I	Toevoegen van een continu-infuus aan PCIA heeft geen effect op de pijnscores in vergelijking met PCIA alleen. Daarnaast neemt de kans op bijwerkingen toe.  <i>A1 Cokefair 1996<sup>11</sup></i>
----------	--

## Aanbeveling

Toevoegen van een continu-infuus aan PCIA is niet aan te bevelen.

### 2.7.2 Implementatie PCIA

Indien postoperatieve PCIA succesvol wil zijn, is het van belang dat de patiënt, de behandelend artsen en de verpleging het PCA-concept begrijpen. Als onderdeel van het preoperatieve onderzoek dient de patiënt voorlichting te krijgen over de werking van de PCA-pomp, de mate van pijnbehandeling en het risico van bijwerkingen. Een aantal analgetica kan voor de behandeling met PCIA worden gebruikt (zie tabel 5). Wat betreft doseringen is het echter veel moeilijker aanbevelingen te geven. Enerzijds is het onmogelijk om te voorspellen hoeveel pijn de patiënt postoperatief zal ervaren, anderzijds is er een grote interindividuele variabiliteit voor het effect van opioïden. Het meest ideale opioïd voor PCA wordt gekenmerkt door:

- snelle onset;
- sterke werking;
- gemiddelde werkingsduur;
- goede voorspelbaarheid;
- weinig kans op verslaving en tolerantie.

Morfine voldoet het meest aan dit profiel. Buprenorfine werkt namelijk te lang terwijl fentanyl en sufentanil een te korte werkingsduur hebben. De sleutel voor succesvolle PCA is een adequate oplaaddosis van het opioïd. Dit betekent dat, als de hoogte van de oplaaddosering onvoldoende is en de pijn persisteert of er meerdere doseringen met korte intervallen nodig zijn om de pijn te behandelen, de dosis met 25-50% verhoogd dient te worden. Omgekeerd, als de patiënt duizelig en gesedeerd raakt na de oplaaddosis moet deze met 25-50% verlaagd worden. Deze oplaaddosering hangt mede af van de anesthesietechniek, de chirurgische ingreep, de aan- of afwezigheid van een continu-infuus en de fysisch-chemische eigenschappen van het opioïd.

**Tabel 5 Doseringsschema's (bolus en interval) voor de verschillende opioïden voor PCIA**

Geneesmiddel	Bolus	'Lockout'-interval (min)
morfine	0,5-3,0mg	5-20
piritramide	1,0-3,0mg	5-10
fentanyl	15-75µg	3-10
sufentanil	2-15µg	3-10

### 2.7.3 Complicaties bij PCIA

De meestvoorkomende problemen met PCIA zijn gerelateerd aan de gebruikers en hun interactie met de PCA-pomp (zie tabel 6).

**Tabel 6 Meest frequente problemen tijdens PCIA<sup>12</sup>**

Hulpverlenegerelateerd: <ul style="list-style-type: none"> <li>• programmeerfout PCA-pomp;</li> <li>• fout in infuussysteem;</li> <li>• fout in vullen infuuszak of -pomp.</li> </ul>
Patiëntgerelateerd: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niet begrijpen van PCA-therapie;</li> <li>• niet begrijpen van PCA-pomp;</li> <li>• opzettelijk analgeticamisbruik.</li> </ul>
Mechanisch gerelateerd: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fout bij afgifte 'demand'-dosis;</li> <li>• defecte eenrichtingsklep bij Y-connectie;</li> <li>• fout in alarmsysteem;</li> <li>• disfunctie in computerprogramma.</li> </ul>

### Aanbeveling

Voor een adequate pijnbehandeling en ter voorkoming van complicaties dient het PCA-concept 'in al zijn facetten' beheerst te worden door het pijnbehandelteam.

### Literatuur

1. Smythe M. Patient-controlled analgesia: a review. *Pharmacotherapy*. 1992;12(2):132-43.
2. Welchew EA. On-demand analgesia: a double-blind comparison of on-demand intravenous fentanyl with regular intramuscular morphine. *Anaesthesia* 1983;38:19-25.
3. Chumbley GM, Hall GM, Salmon P. Why do patients feel positive about patient-controlled analgesia? *Anaesthesia*. 1999 Apr;54(4):386-9.
4. Boulanger A, Choiniere M, Roy D, Boure B, Chartrand D, Choquette R, et al. Comparison between patient-controlled analgesia and intramuscular meperidine after thoracotomy. *Can J Anaesth* 1993;40:409-15.
5. Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, et al. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology* 1998 Dec;89(6):1377-88.
6. Dahl JB, Daugaard JJ, Larsen HV, Mouridsen P, Nielsen TH, Kristoffersen E. Patient-controlled analgesia: a controlled trial. *Acta Anaesth Scand* 1987 Nov;31(8):744-7.
7. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993 May-Jun;5(3):182-93.
8. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:795-804.
9. Looi-Lyons LC, Chung FF, Chan VW, McQuestion M. Respiratory depression: An adverse outcome during patient controlled analgesia therapy. *J Clin Anesth* 1996;8(2):151-6.
10. Rosenberg PH, Heino A, Scheinin B. Comparison of intramuscular analgesia, intercostals block, epidural morphine, and on-demand i.v. entanyl in the control of pain after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:603-7.
11. Cokefair A, Smith HS, Gries CA. An investigation of the current literature on the effectiveness of Patient-Controlled Analgesia methods. *CRNA* 1996;7(3):126-34.
12. White PF. Mishaps with patient-controlled analgesia (PCA). *Anesthesiology* 1987;66:81-3.



## Hoofdstuk 3

# Epidurale pijnbehandeling

### Inleiding

Epidurale pijnbehandeling, met name als lokaal anesthetica worden toegepast, geeft betere pijnbehandeling dan de systemische toediening van opioïden, inclusief PCA.<sup>1-4</sup> Dit geldt niet alleen voor pijn in rust, maar met name voor de pijn, die optreedt bij bewegen en hoesten. Dit maakt vroege mobilisatie na operaties mogelijk.

Naast de uitstekende pijnbehandeling zijn er nog andere voordelen. Epidurale pijnbehandeling vermindert de incidentie van pulmonale complicaties, van diepe veneuze trombose en van longemboliën en geeft tevens minder vaatocclusie na vaatreconstructies in de onderste extremiteit.<sup>1-3,5-8</sup>

Er zijn echter ook nadelen verbonden aan epidurale pijnbehandeling. Het is een invasieve techniek, er bestaan contra-indicaties voor de epidurale techniek, er kunnen zich technische problemen voordoen en er kunnen complicaties optreden. De kans op ernstige neurologische complicaties is echter zeer gering, namelijk 1,6 per 10.000 patiënten.<sup>9</sup>

Voorwaarden om optimale pijnbehandeling via de epidurale toedieningsweg te bereiken zijn een zorgvuldige selectie van patiënten, het kiezen van het juiste niveau voor de epidurale punctie, een zorgvuldige, aseptische techniek en een adequate keuze van middelen met een dosis aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt.

### 3.1 Indicaties

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Het is wetenschappelijk aangetoond dat epidurale pijnbehandeling, met name als lokaal anesthetica worden toegepast, betere pijnbehandeling geeft in vergelijking met de systemische toediening van opioïden, inclusief PCA.<sup>1-4</sup>

Liu et al. onderzochten studies die de effecten van epidurale anesthesie en pijnbehandeling op het postoperatieve beloop bestudeerden en vergeleken met algehele anesthesie, waarbij postoperatieve pijnbehandeling werd gegeven met de systemische toediening van opioïden. Zij definieerden epidurale anesthesie als het intraoperatief toedienen van lokaal anesthetica (al of niet gecombineerd met algehele anesthesie) en epidurale pijnbehandeling als de epidurale toediening van lokaal anesthetica of opioïden in de postoperatieve fase.

Studies die een verbetering van het postoperatieve beloop aantoonde, onderzochten hoogrisicopatiënten die hoogrisicochirurgie ondergingen, zoals thoracotomie, uitgebreide abdominale chirurgie en uitgebreide vaatoperaties. Bij deze studies werd de epidurale anesthesie voor de incisie gestart en werd de epidurale pijnbehandeling gecontinueerd gedurende enkele dagen in de postoperatieve fase. Studies die geen verschil in het postoperatieve beloop lieten zien, onderzochten patiënten die niet tot een risicogroep behoorden, geen risicovolle ingreep ondergingen of patiënten bij wie de epidurale pijnbehandeling niet werd voortgezet in de postoperatieve fase.

### Conclusie

Niveau I	Epidurale pijnbehandeling kan het postoperatieve beloop gunstig beïnvloeden bij hoogrisicopatiënten, die hoogrisicochirurgie ondergaan, zoals een thoracotomie of uitgebreide abdominale chirurgie, mits de epidurale pijnbehandeling voor de incisie wordt gestart en postoperatief enkele dagen wordt gecontinueerd.
	A1 Liu 1995 <sup>1</sup> ; Grass 2000 <sup>3</sup>

### Aanbeveling

Epidurale pijnbehandeling verdient sterk de voorkeur bij patiënten die een verhoogd risico lopen op postoperatieve complicaties en risicovolle chirurgie ondergaan, zoals een thoracotomie of uitgebreide abdominale chirurgie. Men dient de epidurale pijnbehandeling voor de incisie te starten en postoperatief gedurende enkele dagen te continueren.

#### 3.1.1 Epidurale pijnbehandeling en longfunctie

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Het is bekend dat na een thoracotomie en/of een ingreep in de bovenbuik de longfunctieparameters met 40-60% afnemen. Deze afname in longfunctie begint met de incisie. Het duurt 7-14 dagen voor de longfunctie is genormaliseerd.<sup>10-12</sup> Een verminderde longfunctie in de postoperatieve fase kan het herstel vertragen en kan, als het ernstig is, levensbedreigend zijn.<sup>2</sup> Hypoxie kan nadelig zijn voor het wondherstel en de cognitieve functie. Atelectase door slecht ophoesten en 'plugging' is een risicofactor voor pulmonale infectie en pulmonale infectie kan weer leiden tot respiratoire insufficiëntie.

Er werd in het algemeen aangenomen, dat als patiënten in de postoperatieve fase adequate pijnbehandeling hebben, hun longfunctie wordt verbeterd. Zij kunnen gemakkelijk(er) diep in/uitademen, goed ophoesten en beter meewerken met de fysiotherapie. Daardoor zou men verwachten, dat het risico van pulmonale complicaties, zoals atelectase, hypoxie of een pulmonale infectie kleiner is en de kans op een sneller en ongecompliceerd herstel groter.

In een uitgebreide meta-analyse werden studies geanalyseerd, die de effecten bestudeerden van verschillende analgetische regimes op de effectiviteit van de postoperatieve pijnbehandeling en op de postoperatieve longfunctie.<sup>3</sup> Epidurale analgesie was significant beter dan de systemische toediening van opioïden, met name als lokaal anestheticum alleen of in combinatie met opioïden werden toegepast. Er was geen verschil in longfunctieparameters tussen de verschillende behandelingsgroepen, maar er was wel een significante vermindering van pulmonale complicaties bij patiënten die epidurale analgesie kregen.

### Conclusie

Niveau I	De incidentie van pulmonale complicaties kan significant verlaagd worden door postoperatieve epidurale pijnbehandeling.
	A1 Ballantyne 1998 <sup>2</sup>

### Overige overwegingen

De afname van de longfunctie is te verklaren door het feit dat andere factoren dan pijn een rol spelen bij de afname van de longfunctie. Bij ingrepen in de nabijheid van het diafragma (dus bij thoracotomie en bovenbuikchirurgie) is de diafragmafunctie verminderd. Deze afname is waarschijnlijk het gevolg van inhibitie van de nervus phrenicus, secundair aan het chirurgisch trauma. Onderzoek heeft aangetoond dat de verminderde functie van het diafragma partieel kan worden verbeterd door een thoracale epidurale blokkade met 0,5% bupivacaine, waarschijnlijk door de zenuwblokkade (gedeeltelijk opheffen) van de inhibitoire reflex van de nervus phrenicus.<sup>13,14</sup> Andere factoren die de longfunctie nadelig beïnvloeden zijn een toegenomen spierspanning van de abdominale en lage intercostaalspierspanning gedurende de uitademing.

### Aanbeveling

Epidurale pijnbehandeling verdient sterk de voorkeur bij patiënten, die een verhoogd risico lopen op postoperatieve pulmonale complicaties.

#### 3.1.2 Epidurale pijnbehandeling en gastro-intestinale functie

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Epidurale toediening van lokaal anestheticum aan patiënten die abdominale chirurgie ondergaan, reduceert de kans op ileus in de postoperatieve fase vergeleken met de systemische of epidurale toediening van opioïden bij vergelijkbare postoperatieve pijnbehandeling.<sup>14,15</sup> De toevoeging van een opioïd aan een lokaal anestheticum geeft superieure pijnbehandeling ten opzichte van alleen een lokaal anestheticum (zie ook *paragraaf 3.3.4*). Het effect van deze combinatie op de gastro-intestinale functie is tot nu toe onbekend. Er moeten meer RCT's worden uitgevoerd

die het effect van combinaties met epiduraal toegediende lokaal anesthetica en opioïden op de postoperatieve functie onderzoeken en vergelijken met het effect van epiduraal toegediende lokaal anesthetica alleen.<sup>4</sup>

## Conclusie

Niveau I	De incidentie van postoperatieve ileus wordt verminderd door de epidurale toediening van lokaal anesthetica vergeleken met de systemische of epidurale toediening van opioïden bij patiënten die abdominale chirurgie ondergaan. Het effect van de toevoeging van (epidurale) opioïden aan lokaal anesthetica op de gastro-intestinale functie is onbekend.
	A1 <i>Jorgensen 2001</i> <sup>4</sup>

## Literatuur

- Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Review article. *Anesthesiology* 1995;82:1474-1506.
- Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers, TC. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomised, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
- Grass JA. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18(2):407-28.
- Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- Modig J, Borg T, Bagge L, Saldeen T. Role of epidural and of general anesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anesth* 1983;55:625-9.
- Borg T, Modig J. Potential antithrombotic effect of local anesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:739-42.
- Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Guynn TP, Ivankovich AD. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991;73:696-704.
- Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology* 1993;79:422-34.
- Auoy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia. Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
- Craig D. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 1981;69:46-52.
- Brown DL, Carpenter RL. Perioperative analgesia: A review of risks and benefits. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:368-83.
- Broekema AA. Perioperative analgesia with sufentanil and bupivacaine [dissertation]. Groningen; Rijksuniv. Groningen; 1999.
- Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68:379-86.

- Pansard JL, Mankikian B, Bertrand M, Kieffer E, Clergue F, Viars P. Effects of thoracic extradural block on diaphragmatic electrical activity and contractility after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1993;78:63-71.
- Moore JM, Liu SS. The role of pain relief in postoperative outcome. *Problems-in-Anesthesia* 1998;10(1):91-102.

## 3.2 Contra-indicaties

In de leerboeken wordt van oudsher onderscheid gemaakt tussen absolute en relatieve contra-indicaties. Als absolute contra-indicaties worden in de tekstboeken vaak dezelfde criteria genoemd.<sup>1,2</sup> De vraag is, hoe hard die criteria werkelijk zijn. Bovendien is in de loop der tijden bij diverse auteurs ten aanzien van sommige contra-indicaties een verschuiving opgetreden van absoluut naar relatief. Tijdens een recent ESRA-symposium werden geen nieuwe inzichten over dit onderwerp gemeld.<sup>3</sup>

Hieronder worden de volgende contra-indicaties besproken:

- infectie nabij de punctieplaats;
- sepsis;
- pre-existente neurologische aandoening;
- verhoogde intracranieële druk;
- stollingsstoornissen;
- geen toestemming van de patiënt.

### 3.2.1 Infectie nabij de punctieplaats en sepsis

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Bij infectie op de punctieplaats en sepsis gaat het om het verhoogde risico op meningitis en een epiduraal abces. We weten niets over een eventueel verhoogd risico in absolute zin (wat betreft getalsmatig), omdat er alleen 'case reports' bestaan van het epiduraal abces. Jakobsen et al. toonden in 1995 aan dat het inbrengen van (meerdere) epiduraalkatheters bij patiënten die elders in het lichaam infecties en abscessen hadden, veilig kan gebeuren, op voorwaarde dat de epidurale punctieplaats dagelijks wordt geïnspecteerd en dat bij symptomen van lokale infectie, zoals pus, oedeem, roodheid of pijn rond de punctieplaats, de katheter verwijderd worden.<sup>4</sup>

**Conclusie**

Niveau 3

Algemeen wordt aangenomen, dat er een verhoogd risico is op meningitis of epiduraal abces bij patiënten die een infectie nabij de punctieplaats of een sepsis hebben. Bij patiënten die elders in het lichaam infecties of abscessen hebben, lijkt het inbrengen van een epidurale katheter veilig te kunnen gebeuren, mits de epidurale punctieplaats dagelijks wordt geïnspecteerd en de katheter bij symptomen van lokale infectie verwijderd wordt.

C Jakobsen 1995<sup>4</sup>D Brown 1994<sup>1</sup>; Bridenbaugh 1998<sup>2</sup>; Rosenberg 2000<sup>3</sup>**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat men bij infectie nabij de punctieplaats en sepsis terughoudend dient te zijn met het inbrengen of in situ laten van het epidurale katheter. Bij patiënten die elders in het lichaam infecties of abscessen hebben, lijkt het inbrengen van een epidurale katheter veilig te kunnen gebeuren, mits de epidurale punctieplaats dagelijks wordt geïnspecteerd en de katheter bij symptomen van lokale infectie verwijderd wordt.

## 3.2.2 Pre-existente neurologische aandoening

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Patiënten met een pre-existente neurologische aandoening van het centrale zenuwstelsel vormen een potentieel dilemma voor de anesthesioloog met betrekking tot het anesthesiemanagement. Progressieve neurologische aandoeningen zoals multiple sclerose of amyotrofische lateraal sclerose en oude poliomyelitis kunnen perioperatief verergeren, onafhankelijk van de anesthesietechniek.

Het is moeilijk om in te schatten hoe hoog het daadwerkelijke risico van neurologische complicaties is bij patiënten met een pre-existente neurologische aandoening die een regionale anesthesie krijgen; er zijn geen gecontroleerde studies verricht en er zijn alleen 'case reports' beschreven.<sup>5</sup> De meest conservatieve en 'medico-legaal veilige' benadering is het vermijden van regionale anesthesie bij deze categorie patiënten. Maar bepaalde patiënten, met name diegenen die een ernstige cardiopulmonale aandoening hebben, kunnen baat hebben bij epidurale anesthesie en pijnbehandeling. De besluitvorming om bij deze patiënten een epidurale techniek toe te passen, dient gebaseerd te zijn op een individuele afweging tussen voordeel en risico voor de betreffende patiënt.<sup>5</sup>

**Conclusie**

Niveau 4

Er zijn onvoldoende studies om een pre-existente neurologische aandoening als absolute contra-indicatie te beschouwen. Gewoonlijk worden medico-legale aspecten gehanteerd om te voorkomen dat een eventuele progressie van de aandoening wordt toegeschreven aan de epidurale techniek.

D Brown 1990<sup>1</sup>; Bridenbaugh 1998<sup>2</sup>; Rosenberg 2000<sup>3</sup>; Horlocker 2000**Overige overwegingen**

In een bekend leerboek wordt de pre-existente neurologische aandoening als contra-indicatie gemeld voor spinale anesthesie, maar niet specifiek voor epidurale anesthesie, gebaseerd op de hypothese (niet getest) dat abnormaal zenuwweefsel gevoeliger zou zijn voor de neurotoxiciteit van lokaal anesthetica dan normaal zenuwweefsel.<sup>2</sup>

In een ander leerboek wordt gesteld dat epidurale anesthesie minder risico vormt dan spinale anesthesie (risico bij epiduraal drie- tot viermaal lager dan bij spinaal) en wordt verder vermeld dat bij patiënten met multiple sclerose een exacerbatie hiervan na epidurale anesthesie niet beschreven is.<sup>5</sup>

Brown formuleert het als volgt: "De vaak geciteerde relatieve contra-indicatie van een pre-existente neurologische aandoening (bijvoorbeeld perifere neuropathie aan een been) is meestal niet gebaseerd op medische criteria maar meer op medico-legale overwegingen".<sup>1</sup>

Het medico-legale aspect blijft echter een bron van zorg. Als epidurale pijnbehandeling is geïndiceerd, is het verstandig om preoperatief neurologisch onderzoek te laten plaatsvinden en nauwkeurig te documenteren en dient de patiënt geïnformeerd te worden dat zijn aandoening kan verslechteren ongeacht de anesthesietechniek.

**Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat epidurale pijnbehandeling bij patiënten met een pre-existente neurologische aandoening op medische gronden niet gecontra-indiceerd is. Enige terughoudendheid zou gebaseerd kunnen zijn op medico-legale aspecten. Geadviseerd wordt een en ander te documenteren.

## 3.2.3 Verhoogde intracranieële druk

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Epidurale pijnbehandeling kan bij patiënten die een neurologische aandoening hebben met verhoogde intracranieële druk resulteren in hernatie van vasomotore en respiratoire centra van de medulla. Intracranieële aandoeningen zonder verhoogde intracranieële druk vormen gewoonlijk geen contra-indicatie.<sup>3</sup>

## Conclusie

Niveau 4 Epidurale pijnbehandeling is absoluut gecontra-indiceerd bij patiënten die een aandoening hebben met een verhoogde intracraniele druk.

D Rosenberg 2000<sup>3</sup>

### 3.2.4 Stollingsstoornissen

Met betrekking tot stollingsstoornissen verwijzen we naar de richtlijn 'Antistolling en neuraxisblokkade'.<sup>6</sup>

### 3.2.5 Geen toestemming van de patiënt

## Overwegingen

Met enige regelmaat weigeren patiënten aanvankelijk epidurale pijnbehandeling. De ervaring leert, dat de patiënt na een goede voorlichting in het algemeen toestemming geeft voor epidurale pijnbehandeling, met name als er een medische indicatie bestaat. In leerboeken wordt het onderscheid tussen aanvankelijke en persisterende weigering niet gemaakt en wordt het niet geven van toestemming door de patiënt door de meeste auteurs als een absolute contra-indicatie beschouwd.<sup>1-3</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening, dat goede informatie over voor- en nadelen van de epidurale techniek zinvol is om een patiënt die aanvankelijk geen toestemming verleent, te motiveren tot epidurale pijnbehandeling.

## Resumé

Wanneer alle contra-indicaties in ogenschouw worden genomen, blijkt dat er een groot grijs gebied is, waarbinnen de ene anesthesioloog wel en de andere geen epidurale pijnbehandeling zal geven. Factoren als ervaring en enthousiasme voor de epidurale techniek, tijdsdruk, organisatie (aanwezigheid van een anesthesieholding) en inschatting van de te verwachten intensiteit van de postoperatieve pijn, spelen een rol bij de keuze voor wel of geen epidurale pijnbehandeling. Ten aanzien van de relatieve contra-indicaties geldt dat een zorgvuldige patiëntselectie met een individuele voordeelrisicoanalyse geboden is.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening, dat de beslissing om een epidurale techniek te kiezen bij een patiënt met een relatieve contra-indicatie dient te geschieden op basis van de balans tussen enerzijds het voordeel van de epidurale pijnbehandeling en anderzijds het risico van de epidurale techniek bij de individuele patiënt. Hierbij is expliciete toestemming van de patiënt noodzakelijk.

## Literatuur

1. Brown DL, Wedel DJ. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD. Anaesthesia, 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone;1990:1377-407.
2. Bridenbaugh PO, Greene NM, Brull SJ. Spinal (subarachnoid) neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998:203-41.
3. Rosenberg PH. Contraindications for regional anaesthesia- central blocks. In: Van Zundert A, ed. XIX Annual ESRA Congress. Highlights in regional anaesthesia and pain therapy. IX. 2000 Sep 20-23; Rome, Italy.
4. Jakobson KB, Christensen MK, Carlsson PS. Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. Br J Anaesth 1995;75:536-40.
5. Horlocker TT, Wedel DJ. Review article. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2000;25:83-98.
6. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Richtlijn antistolling en neuraxisblokkade. Utrecht;NVA:2003.

## 3.3 Epidurale medicatie

### 3.3.1 Algemeen

Middelen die het meest frequent worden toegepast voor of bij epidurale pijnbehandeling zijn lokaal anesthetica en opioïden. De volgende indeling wordt gemaakt:

1. lokaal anesthetica;
2. opioïden;
3. combinatie van lokaal anesthetica en opioïden;
4. adjuvante analgetica;
5. paracetamol en NSAID's.

Ten slotte wordt een paragraaf gewijd aan de invloed van de epidurale punctieplaats.

### 3.3.2 Lokaal anesthetica

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Lokaal anesthetica die epiduraal worden toegediend geven een blokkade van de segmentale zenuwen in de epidurale ruimte waardoor transmissie van nociceptieve informatie naar het ruggenmerg tijdelijk wordt geblokkeerd. Door deze blokkade wordt tevens de sympatische 'outflow' gereduceerd. Lokaal anesthetica bewerkstelligen een adequate pijnbehandeling, met name bij hoesten en bewegen.<sup>1,2</sup>

Epidurale toediening van een lokaal anestheticum voor postoperatieve pijnbehandeling heeft een aantal nadelen:

- motore blokkade;
- hypotensie en regressie van de sensore blokkade (waarschijnlijk als gevolg van tachyfylixie).<sup>3,4</sup>

Voor continue postoperatieve epidurale pijnbehandeling hebben de langwerkende lokaal anesthetica de voorkeur.<sup>5</sup> De meeste gepubliceerde studies gebruiken als lokaal anestheticum bupivacaïne. Recent zijn twee andere langwerkende lokaal anesthetica geïntroduceerd: ropivacaïne en levobupivacaïne. Behalve een verminderde centraal zenuwstelsel(CZS)-toxiciteit hebben klinische studies aangetoond dat ropivacaïne minder cardiotoxisch is dan bupivacaïne.<sup>6-8</sup> Verschillende studies konden wel een verschil in motore blokkade aantonen tussen bupivacaïne en ropivacaïne terwijl andere studies geen significant verschil toonden ten aanzien van vermindering van de motore blokkade bij een gelijk analgetisch effect.<sup>9-11</sup> Levobupivacaïne, de S-enantiomeer, heeft hetzelfde farmacokinetische profiel als bupivacaïne en heeft ook hetzelfde profiel qua sensibele en motore blokkade.<sup>12</sup> Het levobupivacaïne toont een verminderd risico op CZS-toxiciteit en is ook minder cardiotoxisch dan het bupivacaïne.<sup>13</sup> Van de huidige langwerkende lokaal anesthetica is ropivacaïne het minst cardiotoxisch.<sup>14,15</sup>

De potentie van de verschillende lokaal anesthetica wordt uitgedrukt in de minimaal lokaal analgetische concentratie (MLAC) en bedraagt tijdens de partus voor bupivacaïne: ropivacaïne = 1:0,6.<sup>16</sup> Voor bupivacaïne: levobupivacaïne zou deze verhouding op theoretische gronden 1:1 kunnen bedragen.

#### Conclusies

Niveau I	Ropivacaïne is minder cardiotoxisch en heeft minder CZS-toxiciteit dan bupivacaïne bij equipotente doseringen.  A2 Knudsen 1997 <sup>8</sup> ; Groban 2001 <sup>14</sup>
Niveau I	Klinische studies laten tegenstrijdige resultaten zien betreffende een verminderde motore blokkade bij een gelijke sensorische blokkade tussen bupivacaïne en ropivacaïne.  A2 Brodner 1999 <sup>9</sup> ; Berti 2000 <sup>10</sup> ; Gautier 1999 <sup>11</sup>

#### Overige overwegingen

Hoewel ropivacaïne minder cardiotoxisch is en minder CZS-toxiciteit toont ten opzichte van bupivacaïne, is in studies de klinische relevantie hiervan voor postoperatieve pijnbehandeling nog niet bewezen. Voor levobupivacaïne bestaan alleen nog dierexperimentele studies voor toxiciteit.

#### Aanbeveling

Op grond van de beschikbare studies is vooralsnog geen duidelijke voorkeur te geven voor welk langwerkend lokaal anestheticum voor epidurale postoperatieve pijnbehandeling gekozen moet worden.

#### 3.3.2.1 Bijwerkingen

Bijwerkingen bij het gebruik van lokaal anesthetica zijn: hypotensie, motore blokkade, doof gevoel van de huid en urineretentie.

#### Hypotensie

Hypotensie wordt veroorzaakt door een vermindering van de sympatische outflow en is dosisafhankelijk. De incidentie van hypotensie bij postoperatieve epidurale infusie van lokaal anesthetica varieert van 0,7-3%, afhankelijk van de gebruikte dosis en de criteria die gedefinieerd worden voor hypotensie.<sup>17</sup>

#### Motore blokkade

Motore blokkade van de benen gedurende postoperatieve epidurale toediening van lage doses bupivacaïne treedt op bij 3% van de patiënten.<sup>18</sup> Regelmatige postoperatieve controles door de verpleegkundige zijn essentieel om dit tijdig te ontdekken en te behandelen. Behandeling bestaat uit het tijdelijk staken of verminderen van de epidurale infusie. Dit ter voorkoming van decubitus aan de hielen.

#### Doof gevoel van de huid

Sommige patiënten ervaren een verdoofde huid als vervelend. Uitleg hieromtrent geeft de nodige geruststelling voor de patiënt.

#### Urineretentie

Urodynamisch onderzoek heeft aangetoond dat bij intrathecaal toegediend lidocaïne of bupivacaïne de duur van de detrusorblokkade veel langer is dan die van de klinisch motore blokkade.<sup>19</sup> Hierdoor ontbreekt een gemakkelijk uit te voeren klinische parameter, in casu de Bromageschaal, om eventuele blaasretentie te onderkennen. Deze urodynamische effecten treden mogelijk

ook op bij epidurale toediening van lokaal anesthetica.<sup>5</sup> Daardoor wordt in de meeste klinieken een blaaskatheter in situ gelaten zolang epidurale pijnbehandeling wordt toegepast. In een recente, prospectieve, niet-gecontroleerde studie wordt beschreven dat bij een groep van 100 patiënten die thoracale epidurale pijnbehandeling kregen na een colonresectie de blaaskatheter, al na de eerste dag postoperatief werd verwijderd waarbij een incidentie van urineretentie van 9% optrad.<sup>20</sup> Toepassing van het dagelijks routinematig scannen van de blaas gedurende de postoperatieve periode bij (lumbale) epidurale pijnbehandeling, kan mogelijk een alternatief vormen voor een verblijfskatheter.

### 3.3.3 Opioiden

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Epiduraal toegediende opioiden induceren een pijnstillend effect door bezetting van de receptoren in de substantia gelatinosa in de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Dit effect wordt bereikt door zowel directe diffusie door de dura mater als wel systemische opname.<sup>5</sup> Opioiden hebben zowel een presynaptische alsook een postsynaptische werking in de dorsale hoorn en moduleren daar de nociceptieve input. Opioiden geven geen motore en sympatische blokkade. Op grond van beschikbare studies zijn de voordelen van toediening van alleen een opioïd via de epidurale route marginaal.<sup>4</sup> In een meta-analyse werd in de meerderheid van de studies waarin plasmaconcentraties werden gemeten, geen significant verschil aangetoond tussen de twee routes, te weten intraveneus en epiduraal.<sup>4</sup>

Verschillen tussen de opioiden voor epidurale toediening berusten voornamelijk op hun fysisch-chemische eigenschappen.<sup>21</sup> De vetoplosbaarheid van de verschillende opioiden bepaalt de transfer over de dura mater. Hoe lipofiler een opioïd, des te sneller de transfer over de dura, de onset van pijnbehandeling en de eliminatie van het opioïd. De meest gebruikte lipofiele opioiden zijn fentanyl en sufentanil. Deze geven een segmentale spinale pijnbehandeling. Desondanks kan een ademdepressie hier ook bij voorkomen.

Morfine, een slecht vetoplosbaar (hydrofiel) opioïd, geeft een langzame onset, een niet-segmentale pijnbehandeling en is langwerkend. Een onderzoek toonde aan dat in Europa veel verschillende soorten opioiden worden gebruikt voor postoperatieve epidurale pijnbehandeling.<sup>22</sup>

Verscheidene studies laten laat zien dat er geen verschil is in postoperatieve pijnbehandeling tussen epiduraal toegediend morfine en sufentanil, indien gecombineerd met bupivacaïne.<sup>23,24</sup> Sufentanil en morfine zijn beide geregistreerd voor epidurale toediening.

#### Conclusie

Niveau I	Op basis van gegevens uit de internationale literatuur is geen voorkeur voor een van de opioiden aan te geven voor postoperatieve epidurale pijnbehandeling.
	A2 Broekema 1998 <sup>23</sup> ; Coppe 1992 <sup>24</sup>
	D Rawal 1996 <sup>22</sup>

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen voorkeur gegeven kan worden voor een bepaald opioïd voor de postoperatieve epidurale pijnbehandeling.

#### 3.3.3.1 Bijwerkingen

Bijwerkingen van epiduraal toegediende opioiden zijn: sufheid en ademdepressie, urineretentie, jeuk, misselijkheid en braken.

#### Sufheid en ademdepressie

Ademdepressie is de meest gevreesde bijwerking van epiduraal toegediende opioiden. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een direct centraal effect van epidurale opioiden door vasculaire opname of door rostrale verspreiding van het opioïd met de liquor. Progressieve sufheid wordt beschouwd als een vroeg waarschuwingssignaal van een beginnende respiratoire depressie.<sup>4,5</sup> Het bijhouden van sedatiescores bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling is dan ook noodzakelijk om dit te voorkomen.

In verschillende studies wordt de incidentie geschat op 0,25-1,6%.<sup>18,25,26</sup> Risicofactoren hiervoor zijn een leeftijd >70 jaar en additionele systemische toediening van opioiden en/of sedativa. Behandeling van beginnende sufheid bestaat uit het verminderen van de opioïddosering. Indien sprake is van een dreigende respiratoire depressie dient naloxon intraveneus toegediend te worden.

#### Urineretentie

Epiduraal toegediende morfine geeft relaxatie van de musculus detrusor wat resulteert in een toegenomen blaascapaciteit en urineretentie.<sup>27</sup> Morfine geeft meer urineretentie dan de lipofiele opioiden. De incidentie varieert van 0,3% tot 42% met morfine en varieert van 0% tot 5% met fentanyl of sufentanil.<sup>28-30</sup>

#### Jeuk

Jeuk is een niet schadelijke doch voor de patiënt onprettige bijwerking. Meestal wordt het niet spontaan door de patiënt vermeld omdat er sprake is van lichte jeuk, maar bij minder dan 5% van de patiënten wordt ernstige jeuk aangegeven/ervaren, die behandeling vereist. Jeuk is waarschijnlijk het gevolg van de aanwezigheid van opioiden in de liquor cerebrospinalis rond de derde en vierde ventrikel. Morfine veroorzaakt meer jeuk bij epidurale toediening dan de meer lipofiele opioiden.<sup>27</sup> Ondanks dat er verscheidene medicijnen in aanmerking komen om dit te behandelen, is het staken of halveren van de opioïdtoevoeging aan het lokaal anestheticum de meest logische behandeling op de verpleegafdeling. Ophogen van de dosis van het lokaal anestheticum zal in dat geval noodzakelijk zijn voor een adequate pijnbehandeling. Indien een patiënt 'bewaakt' wordt is het geven van een bolus propofol van 10-20mg te overwegen.<sup>31</sup> Dit moet meestal twee- tot viermaal herhaald worden gedurende 24 uur.

### Misselijkheid en braken

Dit wordt veroorzaakt door opioïdgeïnduceerde stimulatie van de chemoreceptor triggerzone. De incidentie varieert van 10-29%.<sup>27</sup> De behandeling hiervan is symptomatisch. Heeft dit geen resultaat, dan is het te overwegen om het opioïd te verminderen of te staken.

### 3.3.4 Combinatie van lokaal anesthetica en opioïden

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Gezien het bijwerkingenprofiel van lokaal anesthetica en opioïden lijkt het een logische stap om beide medicamenten te combineren waarbij lagere doseringen van ieder afzonderlijk medicament gebruikt kunnen worden, de zogenaamde 'gebalanceerde pijnbehandeling'. Uit studies is gebleken dat opioïden en lokaal anesthetica elkaars effect versterken.<sup>1,2</sup> Daardoor verbetert de pijnbehandeling en kan de dosis van de afzonderlijke middelen verlaagd worden, waardoor de dosisafhankelijke bijwerkingen verminderen.<sup>2,32,33</sup> Behalve een goede pijnbehandeling in rust is met name de pijn tijdens hoesten en bewegen aanzienlijk minder bij de combinatie.<sup>2,34,35</sup> Recente vergelijkende RCT's tussen de combinatie lokaal anestheticum/opioïd met alleen lokaal anestheticum toonden een significant betere pijnbehandeling voor de combinatiegroep.<sup>36-39</sup> De dosering van opioïden en lokaal anesthetica variëren sterk in de diverse studies. De vraag wat de optimale combinatie is van een opioïd en een lokaal anestheticum voor optimale epidurale pijnbehandeling, is nog niet te beantwoorden. Het is echter duidelijk dat de combinatie van een opioïd en een lokaal anestheticum de opioïdbehoefte van alle opioïden die tot nu toe zijn bestudeerd, reduceert. Er zijn geen RCT's die (met als uitgangspunt pijn bij bewegen en hoesten) de effectiviteit van verschillende combinaties opioïd en lokaal anestheticum hebben vergeleken.

#### Conclusie

Niveau I	Epiduraal toegediende opioïden zijn effectiever als ze gecombineerd worden met lokaal anesthetica, omdat ze een synergistisch analgetisch effect bewerkstelligen. Daardoor kan de dosis van de afzonderlijke middelen worden verlaagd waardoor de dosisafhankelijke bijwerkingen verminderen.
	A2 Brodner 2000 <sup>36</sup> ; Scott 1999 <sup>37</sup>
	B Wiebalck 1997 <sup>38</sup> ; Crews 1999 <sup>39</sup>

#### Aanbeveling

Bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling heeft de combinatie van een lokaal anestheticum met een opioïd de voorkeur boven ieder middel afzonderlijk.

In de literatuur zijn grote verschillen in de epidurale medicatie terug te vinden en met name de doseringen lopen ver uiteen. Er zijn onvoldoende 'dose finding'-studies om aanbevelingen te kunnen geven met betrekking tot de ideale samenstelling van de epidurale continue infusie en de daaraan gekoppelde doseringsrichtlijn (= infusiesnelheid). Ook zijn te weinig studies verricht om te kunnen adviseren of gekozen moet worden voor lage infusiesnelheid/hoge concentratie of voor hoge infusiesnelheid/lage concentratie.<sup>20,40</sup> Uit een aantal studies kunnen de volgende doseringen afgeleid worden (de doseringen zullen gezien het voorafgaande worden aangegeven in (g of mg)).

Tabel 7 Voorbeeld doseringen opioïd in combinatie met een lokaal anestheticum

Middel	Dosering	In combinatie met	Dosering
morfine <sup>23,31,41</sup>	0,2-0,5mg/uur	bupivacaïne <sup>23,24</sup> of ropivacaïne <sup>37</sup>	10-20mg/uur
fentanyl <sup>18,29,37</sup>	25-50µg/uur	bupivacaïne <sup>23,24</sup> of ropivacaïne <sup>37</sup>	10-20mg/uur
sufentanil <sup>30,42</sup>	5-15µg/uur	bupivacaïne <sup>23,24</sup> of ropivacaïne <sup>37</sup>	10-20mg/uur

### 3.3.5 Adjuvante epidurale medicatie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Indien met lokaal anesthetica gecombineerd met opioïden onvoldoende pijnbehandeling wordt verkregen en/of de bijwerkingen te ernstig zijn, kan men overwegen om adjuvante analgetica toe te voegen aan de epidurale oplossing. Het concept van deze 'gebalanceerde pijnbehandeling' is gebaseerd op het combineren van stoffen met een verschillend werkingsmechanisme. Voorbeelden van dergelijke adjuvante analgetica zijn clonidine, ketamine en epinefrine (adrenaline).

Clonidine, een  $\alpha_2$ -receptoragonist heeft behalve een antihypertensieve werking ook een anti-nociceptieve werking. Verscheidene studies laten een additief effect zien.<sup>43,46</sup> Uit recente gegevens blijkt dat een meta-analyse niet mogelijk is omdat de studies onderling niet vergelijkbaar zijn.<sup>47</sup> Bijwerkingen van epidurale toediening van clonidine zijn hypotensie en sedatie. Clonidine is niet geregistreerd voor epiduraal gebruik.

Ketamine, een N-methyl-D-aspartaat(NMDA)-receptorantagonist heeft anti-nociceptieve eigenschappen. Een recente RCT toont aan dat epidurale toevoeging van ketamine aan een epidurale oplossing met morfine een betere pijnbehandeling geeft dan epiduraal morfine alleen.<sup>48,49</sup> Er zijn aanwijzingen dat ketamine mogelijk neurotoxische eigenschappen heeft.<sup>50</sup> Ketamine is niet geregistreerd voor epidurale toediening.

Toevoeging van epinefrine aan een de combinatie van een lokaal anestheticum en een opioïd toonde een betere pijnbehandeling met name bij hoesten.<sup>51</sup> Omtrent de veiligheid van continue toediening van een vasoconstrictor in de epidurale ruimte bestaat nog discussie.

Zowel clonidine als ketamine zijn geen middelen van eerste keuze. Andere medicamenten zoals midazolam en neostigmine worden ook vermeld als een mogelijk adjuvant, doch goede studies hierbij ontbreken momenteel nog zodat hierop niet verder wordt ingegaan.



## Conclusies

Niveau 1	<p>Toevoeging van clonidine aan een combinatie lokaal anestheticum/opioïd, heeft een additief analgetisch effect bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling.</p> <p>A2 <i>Mogensen 1992<sup>43</sup>; Paech 1997<sup>44</sup></i>          B <i>De Kock 1999<sup>45</sup>; Milligan 2000<sup>46</sup></i></p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat toevoeging van ketamine een additief analgetisch effect heeft bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling met opioïden, doch er zijn aanwijzingen dat ketamine neurotoxische eigenschappen heeft.</p> <p>B <i>Subramaniam 2001<sup>48</sup>; Chia 1998<sup>49</sup></i></p>

## Overige overwegingen

Hoewel uit studies blijkt dat toevoeging van zowel clonidine als ketamine een additief analgetisch effect heeft, is het in Nederland niet geregistreerd voor epiduraal gebruik. De werkgroep geeft derhalve geen aanbeveling over epidurale toepassing.

### 3.3.6 ‘Gebalanceerde pijnbehandeling’: Epidurale medicatie in combinatie met paracetamol en/of NSAID

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Gelijktijdige toediening van paracetamol en/of NSAID's als een component van ‘gebalanceerde pijnbehandeling’ is bewezen (zie *paragraaf 2.6.5*), doch niet voor postoperatieve epidurale pijnbehandeling. Hoewel er studies zijn die de NSAID's of paracetamol continueren bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling, heeft geen van deze studies tot doel gehad om het ‘dosissparende’ effect van de epidurale medicatie te meten.<sup>37-39</sup>

Op dit moment zijn er geen studies die aantonen dat toevoeging van paracetamol of NSAID's een dosissparend effect hebben bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling.

#### Overige overwegingen

Daar patiënten nogal eens andere soorten pijn erbij hebben na de operatie (rugpijn en hoofdpijn en dergelijke), is het toedienen van paracetamol en/of NSAID's zeker aan te bevelen. Ook indien epidurale pijnbehandeling onvoldoende effectief is, ondanks het ophogen van de dosis, is het te overwegen om paracetamol en/of een NSAID toe te dienen.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat toevoeging van NSAID's en/of paracetamol bij de postoperatieve epidurale pijnbehandeling te overwegen valt met name bij niet-chirurgische pijn.

### 3.3.7 Invloed van de epidurale punctieplaats

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Indien alleen opioïden worden gebruikt voor epidurale pijnbehandeling blijkt uit een meta-analyse dat er geen verschil aantoonbaar is tussen lumbale versus thoracale punctieplaats.<sup>52</sup> Helaas is er geen RCT die lumbaal versus thoracaal vergelijkt met de combinatie lokaal anestheticum met een opioïd. Er zijn echter wel veel studies die aantonen dat, bij een combinatie van een lokaal anestheticum met een opioïd, een thoracaal geplaatste katheter een betere dynamische pijnbehandeling geeft.<sup>4</sup>

Het is belangrijk om de juiste punctieplaats te kiezen voor een optimaal sensorische blokkade bij het gebruik van zowel lokaal anesthetica als lipofiele opioïden. Thoracaal geplaatste katheters bij abdominale of thoracale chirurgie hebben als voordeel een minimale motore blokkade wat het mobiliseren van de patiënt vergemakkelijkt.<sup>2,39</sup> Een ander voordeel van thoracaal geplaatste katheters zou kunnen zijn dat het risico van blaasretentie kleiner is, maar dit behoeft nader onderzoek.<sup>33</sup>

## Conclusie

Niveau 1	<p>Voor optimale epidurale pijnbehandeling is het belangrijk de epidurale punctieplaats te kiezen op een niveau behorend bij de innervatie van de chirurgische incisie, met name als lokaal anesthetica worden toegepast (al dan niet in combinatie met opioïden).</p> <p>A1 <i>Wheatley 2001<sup>4</sup>; Ballentyne 1998<sup>52</sup></i></p>
----------	---

## Aanbeveling

Bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling met de combinatie lokaal anestheticum en een opioïd, dient de epidurale punctieplaats gekozen te worden op een niveau behorende bij de innervatie van de chirurgische incisie.

## Literatuur

- Schug SA, Fry RA. Continuous regional analgesia in comparison with intravenous opioid administration for routine postoperative pain control. *Anaesthesia* 1994;49(6):528-32.
- Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg Clin North Am* 1999;79(2):313-44.

3. Snijdelaar D, Gielen M, Crul B. Regressie van de sensorische blokkade tijdens continue epidurale toediening van lokaal anesthetica. *Ned Tijdschr anesth* 1995;8:11-4.
4. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87(1):47-61.
5. Broekema AA. Perioperative epidural analgesia with sufentanil and bupivacaine [dissertation]. Groningen;University Groningen:1999.
6. Kerkkamp HEM. Ropivacaine versus bupivacaine. Characteristics and clinical aspects in lumbar epidural blockade [dissertation]. Nijmegen;University Nijmegen:1990.
7. Markham A, Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996;52(3):429-49.
8. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78(5):507-14.
9. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA, et al. Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999;88(1):128-33.
10. Berti M, Fanelli G, Casati A, Albertin A, Palmisano S, Deni F, et al. Patient supplemented epidural analgesia after major abdominal surgery with bupivacaine/fentanyl or ropivacaine/fentanyl. *Can J Anaesth* 2000;47(1):27-32.
11. Gautier P, Kock M de, Steenberge A van, Miclot D, Fanard L, Hody JL. A double-blind comparison of 0.125% ropivacaine with sufentanil and 0.125% bupivacaine with sufentanil for epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 1999;90(3):772-8.
12. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59(3):551-79.
13. Bardley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effect of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245-9.
14. Groban L, Dolinski S. Differences in cardiac toxicity among ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine and lidocaine. *Techniques in regional anesthesia and pain management* 2001;5:48-55.
15. Ohmura S, Kawado M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine or ropivacaine infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.
16. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Ven CJ van de. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999;90(4):944-50.
17. Tsui SL, Irwin MG, Wong CM, Fung SK, Hui TW, Ng KF, et al. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 1997;52(11):1042-7.
18. Scott DA, Beilby DS, McClymont C. Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine. A prospective analysis of 1.014 patients. *Anesthesiology* 1995;83(4):727-37.
19. Kamphuis ET, Ionescu TI, Kuipers PW, Gier J de, Venrooij GE van, Boon TA. Recovery of storage and emptying functions of the urinary bladder after spinal anesthesia with lidocaine and with bupivacaine in men. *Anesthesiology* 1998;88(2):310-16.
20. Snijdelaar DG, Hasenbos MA, Egmond J van, Wolff AP, Liem TH. High thoracic epidural sufentanil with bupivacaine: continuous infusion of high volume versus low volume. *Anesth Analg* 1994;78:490-4.
21. De Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg* 1996;83(4):867-75.
22. Rawal N, Allvin R. Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe-a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. Euro Pain Study Group on Acute Pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(9):1119-26.
23. Broekema AA, Veen A, Fidler V, Gielen MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate versus epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998;87(6):1346-53.
24. Coppe E, Willaert J. Postoperative analgesia for major abdominal surgery with continuous thoracic epidural infusion of bupivacaine with sufentanil, versus bupivacaine with morphine. A randomized double blind study. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992;43(2):131-7.
25. Burstal R, Wegener F, Hayes C, Lantry G. Epidural analgesia: prospective audit of 1062 patients. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(2):165-72.
26. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982;54(5):479-86.
28. Stenseth R, Sellevold O, Breivik H. Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29(1):148-56.
29. Grass JA. Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic-epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(7):419-30.
30. Grass JA. Sufentanil: clinical use as postoperative analgesic-epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(5):271-86.
27. Chung J, Harris S. Common side effects associated with spinal opioids and their treatment. In: Sinatra R, editor. *Acute pain: mechanisms and management*. St Louis: Mosby-Year Book;1992:272-92.
31. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1992;76(4):510-2.
32. Maves TJ, Gebhart GF. Antinociceptive synergy between intrathecal morphine and lidocaine during visceral and somatic nociception in the rat. *Anesthesiology* 1992;76(1):91-9.
33. Akerman B, Arwestrom E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988;67(10):943-8.
34. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H. Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992;74(3):362-5.
35. Mourisse J, Hasenbos MA, Gielen MJ, Moll JE, Cromheecke GJ. Epidural bupivacaine, sufentanil or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36(1): 70-4.
36. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Mollhoff T, Zahl M, Wirtz S, et al. What concentration of sufentanil should be combined with ropivacaine 0.2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia? *Anesth Analg* 2000;90(3):649-57.
37. Scott DA, Blake D, Buckland M, Etches R, Halliwell R, Marsland C, et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 µg/mL fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999;88(4):857-84.
38. Wiebalck A, Brodner G, Aken H van. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997;85(1):124-9.
39. Crews JC, Hord AH, Denson DD, Schatzman C. A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999;89(6):1504-9.

40. Laveaux MMD, Hasenbos MAWM, Harbers JBM, Liem T. Thoracic epidural bupivacaine plus sufentanil: High concentration/low volume versus low concentration high volume. *Reg Anesth* 1993;18:39-43.
41. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards. *Anesthesiology* 1998;88:688-95.
42. Broekema AA. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine. A prospective study in 614 patients. *Anesth Analg* 1996;82:754-9.
43. Mogensen T, Eliassen K, Ejlersen E, Vegger P, Nielsen IK, Kehlet H. Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesth Analg* 1992;75(4):607-10.
44. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Lim W, Evans SF. Postoperative epidural infusion: a randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg* 1997;84(6):1323-8.
45. De Kock M, Gautier P, Pavlopoulou A, Jonniaux M, Lavand'homme P. Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a comparative study. *Anesthesiology* 1999;90(5):1354-62.
46. Milligan KR, Convery PN, Weir P, Quinn P, Connolly D. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg* 2000;91(2):393-7.
47. Armand S, langdale A, Boutros A, Lobjoit K, Monrigal C, Ramboatiana R, et al. Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain: an impossible task. *Br J Anaesth* 1998;81(2):126-34.
48. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2001;13(5):339-44.
49. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998;86(6):1245-9.
50. Yaksh TL. Epidural ketamine: a useful, mechanistically novel adjuvant for epidural morphine? *Reg Anesth* 1996;21(6):508-13.
51. Niemi G, Breivik H. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(8):897-909.
52. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers, TC. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomised, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
53. Basse L, Werner M, Kehlet H. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(5):498-501.

### 3.4 Complicaties bij postoperatieve epidurale pijnbehandeling

Volgens de Orde van Medisch Specialisten is een complicatie een onbedoelde en ongewenste gebeurtenis of toestand tijdens of volgend op medisch-specialistisch handelen, die voor de gezondheid van de patiënt zodanig nadelig is dat aanpassing van het medisch (be)handelen noodzakelijk is, dan wel een situatie waarin sprake is van onherstelbare schade. De werkgroep heeft ervoor gekozen de volgende onderwerpen hier te behandelen:

- neurologische schade;
- kathetermigratie;
- insufficiënte pijnbehandeling bij een postoperatieve epidurale techniek.

#### 3.4.1 Neurologische schade ten gevolge van epidurale pijnbehandeling

Neurologische schade ten gevolge van epidurale pijnbehandeling doet zich voornamelijk voor in twee vormen: radiculopathie en paraplegie door een epiduraal hematoom of door een epiduraal abces.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Radiculopathie is de meestvoorkomende neurologische complicatie na epidurale anesthesie en pijnbehandeling. De presentatie kenmerkt zich door paresthesieën met of zonder spierzwakte. In sommige gevallen wordt blijvende uitval veroorzaakt.<sup>1,2</sup> Scott vond radiculopathie bij 38 van 500.000 patiënten.<sup>2</sup> Giebler vond negen gevallen bij 4.185 patiënten.<sup>3</sup> Auroy vond vijf gevallen in een serie van 30.413 patiënten met epidurale anesthesie. In alle gevallen ging het optreden van radiculopathie gepaard met paresthesieën bij het inbrengen van de naald.<sup>4</sup> In een studie van Cheney kwam dit in tweederde van de gevallen voor.<sup>5</sup> In alle gevallen hadden de paresthesieën dezelfde distributie als het neurologisch defect.<sup>4</sup> Of het gebruik van een epidurale katheter een risico op het ontstaan van radiculopathie betekent, is niet bekend. In de studie van Giebler verdwenen de klachten bij alle patiënten na het terugtrekken van de katheter.<sup>3</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiculopathie ontstaat door een trauma van de zenuwwortel bij het inbrengen van de epidurale naald. Meestal treden hierbij paresthesieën op.
	C Auroy 1997 <sup>4</sup> ; Cheney 1999 <sup>5</sup>

#### Overige overwegingen

Het moge duidelijk zijn dat het vermijden van een trauma van de zenuwwortel beter voorkomen kan worden door een secure punctietechniek. Omdat de epidurale punctie een 'blinde' techniek is, kan deze complicatie echter nooit in alle gevallen voorkomen worden. Een wakkere patiënt kan melden wanneer zich paresthesieën voordoen, zodat de anesthesioloog weet dat de epidurale naald de zenuwwortel raakt.

#### Aanbeveling

Bij een volwassen patiënt dient de epidurale katheter in wakkere toestand te worden ingebracht. Wanneer heftige pijn wordt aangegeven door de patiënt dient men een andere punctieplaats te kiezen of de procedure te stoppen en over te gaan naar een andere vorm van postoperatieve pijnstilling.

##### 3.4.1.1 Epiduraal hematoom

De lezer wordt verwezen naar de richtlijn 'Antistolling en neuraxisblokkade', NVA, 2003.

### 3.4.1.2 Epiduraal abces

#### Incidentie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Kindler maakt in 1998 melding van 42 epidurale abcessen in de tot dan toe bekende literatuur.<sup>6</sup> In 1999 werden alleen in Denemarken, in een prospectief onderzoek, in één jaar negen epidurale abcessen gevonden na het plaatsen van in totaal 17.000 epidurale katheters. Dit is een incidentie van 1 per 1.930 epidurale katheters.<sup>7</sup> Andere auteurs melden een frequentie van 1 op 500.000 patiënten tot 1 op 20.000 epidurale anesthesieën.<sup>2,8</sup> Auroy et al. vonden geen epidurale abcessen bij 30.000 patiënten.<sup>3</sup> Yuste et al. schatten een frequentie van 1 per 66.667 epidurale anesthesieën.<sup>9</sup> De frequentie van het voorkomen van epidurale abcessen is niet af te leiden uit het aantal beschikbare 'case reports' vanwege onderrapportage. Epidurale abcessen kunnen tot weken na het verwijderen van de epidurale katheter ontstaan.<sup>10</sup>

#### Risicofactoren

#### Wetenschappelijke onderbouwing

In de studie van Kindler hadden 15 patiënten van de 42 een of meerdere vermeende 'risicofactoren': diabetes mellitus (3), chronisch nierfalen (1) of reflex dystrofie (1).<sup>6,11</sup> Enkele patiënten hadden een gestoorde immuniteit door kanker (1), corticosteroïdgebruik (4), herpes zoster (3), chronisch alcoholisme (1) of anorexia (1).<sup>6,11,12</sup> Slechts tien katheters waren in situ gedurende meer dan vijf dagen (24%) en tien patiënten hadden meer dan één epidurale katheter.<sup>6</sup> Spontaan optredende epidurale abcessen komen vaker voor bij patiënten met een verminderde afweer.<sup>11-13</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een verminderde afweer, een grotere kans bestaat op het ontstaan van een epiduraal abces.
C	Kindler 1998 <sup>6</sup> ; Nussbaum 1992 <sup>13</sup> ; Danner 1987 <sup>11</sup> ; Darowiche 1992 <sup>12</sup>

#### Overige overwegingen

Omdat de prevalentie van een pulmonaal infect lager is wanneer epidurale analgesie wordt toegepast, kan dit een specifiek voordeel opleveren voor een patiënt met een gestoorde afweer. Aangezien de prevalentie van het epiduraal abces zeer laag is, moet epidurale analgesie bij immuungecompromitteerde patiënten zeker overwogen worden.

#### Aanbeveling

Bij patiënten met een gestoorde afweer moet per patiënt een individuele afweging van de risico's plaatsvinden.

#### Diagnostiek

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### Klinisch

Veelvoorkomende klinische tekenen zijn:

- rugpijn (72-94% van de patiënten);
- koorts (57-94%);
- afwijkingen in laboratoriumuitslagen: verhoogde CRP (100%), verhoogde bezinking (100%) of leucocytose (68%).<sup>6,11,12,14</sup>

Deze symptomen zijn niet erg specifiek bij pasgeopereerde patiënten. Andere auteurs noemen ook: radicaire pijn en krachtsverlies en parese dan wel paralyse.

Van de 42 patiënten werd aanvankelijk bij slechts 15 de juiste diagnose gesteld. Er werd bij de overige patiënten eerder vooral gedacht aan meningitis of hernia nuclei pulposi. Minder vaak werd gedacht aan longembolie, pneumothorax, subphrenisch abces, pancreatitis, endometritis, en psychiatrisch disfunctioneren.<sup>6</sup>

##### Beeldvorming

Bij tien patiënten werd de diagnose gesteld op klinische gronden. Voorts werd de diagnose gesteld met myelografie, CT of MRI. Bij drie patiënten was de CT negatief en kon de diagnose met MRI wel gesteld worden.<sup>6</sup>

Van oudsher werden myelografieën verricht. Het theoretische bezwaar is dat hierdoor een meningitis veroorzaakt kan worden en er een risico is op inklemmen wanneer er een volledige stop in de liquorcirculatie is. Ook bij spontane epidurale abcessen wordt de voorkeur gegeven aan MRI.<sup>15</sup>

#### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het beste onderzoek om een epiduraal abces op te sporen, een MRI is. Een CT-scan is minder sensitief, maar kan een alternatief zijn.
D	Smith 1991 <sup>15</sup>

## Overige overwegingen

Niet alle ziekenhuizen beschikken over een MRI-toestel. In hoeverre een MRI superieur is aan een CT-scan ligt onvoldoende vast. Derhalve kan men zeggen dat snelle diagnostiek van groter belang is dan per se een MRI doen.

## Aanbeveling

Indien men vermoedt dat een patiënt een epiduraal abces heeft, moet zo spoedig mogelijk een MRI-onderzoek worden gedaan. Indien een MRI in het betreffende ziekenhuis niet voorhanden is, kan men volstaan met een CT-scan. Bij twijfel dient de patiënt verwezen te worden naar een ziekenhuis waar wel MRI voorhanden is.

## Microbiologie

In de studie van Kindler was er bij 25 patiënten een infectie met *Staphylococcus aureus* (60%).<sup>6</sup> De andere patiënten hadden *Staphylococcus epidermidis* (2), *Staphylococcus spp.* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Streptococcus pneumoniae* (1) en gemengde flora (1).<sup>6,13,16</sup> Ook bij spontane, niet-kathetergerelateerde epidurale abcessen komt de *Staphylococcus aureus* in ongeveer 60% van de gevallen voor.

## Conclusie

Niveau 3	Bij meer dan de helft van de patiënten wordt het abces veroorzaakt door <i>Staphylococcus aureus</i> .
	C Kindler 1998 <sup>6</sup>

## Aanbeveling

Men moet zo snel mogelijk materiaal voor een grampreparaat insturen en kweken. Zolang de kweekuitslagen nog niet bekend zijn, dient, bij voorkeur in overleg met de microbioloog van het ziekenhuis, gekozen te worden voor een breed spectrum antibioticum, waarmee de *Staphylococcus aureus* zeker gedekt wordt.

## Behandeling

### Wetenschappelijke onderbouwing

Enkele auteurs behandelen conservatief (antibiotica en verwijderen van de epidurale katheter, geen laminectomie) zolang er geen neurologische uitvalsverschijnselen zijn.<sup>13,16</sup> Het gaat hierbij om zeer kleine aantallen patiënten.

In de studie van Kindler ondergingen 27 patiënten (64%) een laminectomie, bij vijf patiënten werd de aard van de ingreep niet nader gespecificeerd en twee patiënten werden behandeld met een epidurale drainage met epidurale naalden.<sup>6</sup> De patiënten werden behandeld met verschillende antibiotica gedurende verschillende tijdsperiodes. Vijf patiënten werden alleen met antibiotica behandeld.<sup>6</sup>

## Overige overwegingen

Bij neurologische uitval wordt door alle auteurs een laminectomie aangeraden tenzij de conditie van de patiënt dit niet toelaat. Er zijn onvoldoende gegevens om te beslissen hoe veilig het is een laminectomie achterwege te laten. Vooral nog lijkt het verstandig de aanwijzingen van de deskundigen op te volgen en een laminectomie te laten doen.<sup>10</sup>

## Outcome

### Wetenschappelijke onderbouwing

In de studie van Kindler werd in 39% van de gevallen gemeld wat de uitslag was: 19 patiënten (45%) herstelden volledig en 20 patiënten (48%) hielden persisterende uitval.<sup>6</sup> In de groep met blijvende uitval was de tijd tussen het begin van de symptomen en het begin van de behandeling significant langer. Ook bij spontane epidurale abcessen bestaat deze relatie.<sup>12,17,18</sup>

## Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de ernst en de duur van de neurologische uitval aan de ene kant en de outcome aan de andere kant gecorreleerd zijn.
	C Kindler 1998 <sup>6</sup> ; Danner 1987 <sup>11</sup> ; Mackenzie 1998 <sup>17</sup> ; Maslen 1992 <sup>11</sup>

## Overige overwegingen

Het aantal 'case reports' is beperkt en dus is de correlatie tussen het moment van ingrijpen en de outcome niet zeker. Gezien de ernst van het epiduraal abces is doortastend ingrijpen toch van groot belang.

## Aanbeveling

Indien een epiduraal abces is aangetoond, moet zo spoedig mogelijk chirurgische drainage plaatsvinden.

### 3.4.2 Migratie van de epidurale katheter

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Een potentieel gevaar bij postoperatieve pijnbehandeling is het migreren van een epidurale katheter vanuit de epidurale ruimte naar intrathecaal.<sup>18-23</sup> Indien dit gebeurt wordt de epidurale dosis intrathecaal toegediend, hetgeen een zeer hoog en intens 'block' kan geven. Een ademhalingsdepressie door een hoge liquorspiegel van opioïden kan ook optreden. De prevalentie is echter zeer laag. Er is slechts één 'case report' bekend waarin een patiënt wordt beschreven die een constant block had, maar bij wie het plotseling in intensiteit toenam. Dit bleek het gevolg te zijn van subdurale migratie van de epidurale katheter.<sup>20</sup>

#### Overige overwegingen

Ook om andere redenen moeten patiënten met een continue toediening van opioïden en/of lokaal anesthetica regelmatig gecontroleerd worden. Indien deze patiënten adequaat vervolgd worden (zie hoofdstuk 1), zal een spinaal block in ontwikkeling of een dreigende ademhalingsdepressie waarschijnlijk op tijd ontdekt worden.

### 3.4.3 Inadequate pijnbehandeling

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Zoals alle medische behandelingen kan ook epidurale pijnbehandeling falen. Er zijn verschillende series die daar prevalenties van geven. Zie tabel 8.

Tabel 8 Percentages inadequate pijnbehandeling volgens diverse auteurs

Auteur	n=	Percentage inadequate pijnbehandeling
Giebler <sup>5</sup>	4.185	0,7%
Liu <sup>24</sup>	1.030	1%
De Leon-Casasola <sup>25</sup>	4.227	6,3%
Broekema <sup>26</sup>	614	8%
Scott <sup>2</sup>	1.014	18%
Wigfull <sup>27</sup>	1.057	20%
Burstal <sup>28</sup>	1.062	20%

Behalve doseringsproblematiek zijn redenen voor het falen van de epidurale pijnbehandeling: lekkage (3%), verstopping (1%), 'patchy block' (0,8%), unilateraal block (0,9%) en katheterbreuk en -dislocatie (2%-13%).<sup>2,24,27</sup> Scott noemt daarnaast 'pump related problems'.<sup>2</sup> Ook het inbrengen van de epidurale katheter op het onjuiste niveau (bijvoorbeeld lumbaal in plaats van thoracaal bij abdominale chirurgie) is een oorzaak van falende analgesie.<sup>26,27</sup>

#### Conclusie

Niveau 3

Het is bekend dat in sommige gevallen epidurale pijnbehandeling niet werkt ten gevolge van een onjuiste katheterpositie of verstopping of beschadiging van de katheter.

C Broekema 1996<sup>26</sup>; De Leon-Casasola 1994<sup>27</sup>

#### Aanbeveling

Omdat epidurale pijnbehandeling bij bepaalde patiënten grote voordelen biedt, is het verstandig opnieuw een epidurale katheter in te brengen als de katheter gebroken of gedislodeerd is en de patiënt hiervoor gemotiveerd is.

#### Literatuur

1. Yuen EC, Layzer RB, Weitz SR, Olney RK. Neurologic complications of lumbar epidural anesthesia and analgesia. *Neurology* 1995;45:1795-801.
2. Scott DB, Hibbard BM. Serious non-fatal complications associated with extradural block in obstetric practice. *Br J Anesth* 1990;64:537-41.
3. Giebler RM, Scherer RU, Peters J. Incidence of Neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 1997;86:55-63.
4. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
5. Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner KL. Nerve injury associated with anesthesia: a closed claim analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1062-9.
6. Kindler CH, Seeberger MD, Staender SE. Epidural abscess complicating epidural anesthesia and analgesia, an analysis of the literature. *Acta Anaesth Scand* 1998;42:614-20.
7. Wang LP, Hauerberg J, Schmidt JF. Incidence of Spinal Epidural Abscess after Epidural Analgesia, A National 1-Year Survey. *Anesthesiology* 1999;91:1928-36.
8. Aromaa U, Lahdensuu M, Cozantis DA. Severe complications associated with epidural and spinal anesthetics in claims. *Acta Anesth Scand* 1997;41:445-52.
9. Yuste M, Canet J, Garcia M, Gil MA, Vidal F. An epidural abscess due to resistant *Staphylococcus aureus* following epidural catheterisation. *Anaesthesia* 1997;52:150-68.
10. Van Zundert A, Gielen M. Het epidurale abces een moeilijke diagnose waarvan het venijn in de staart zit. *Ned Tijdschr Anesth* 1999;12:86-93.
11. Danner RL, Hartman BJ. Update of Spinal epidural abscess: 35 cases and review of the literature. *Rev Inf Dis* 1987;9:265-74.
12. Darouiche RO, Hamill RJ, Greenberg SB, Weathers SW, Musher DM. Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. *Medicine* 1992;71:177-84.
13. Nussbaum ES, Rigamonti D, Standiford H, Numaguchi Y, Wolf AL, Robinson WL. Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review. *Surg Neurol* 1992;38:225-31.
14. Kee WD, Jones MR, Thomas P, Worth RJ. Extradural abscess complicating extradural anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1992;69:647-52.

15. Smith AS, Blaser SI. MR of infectious and inflammatory diseases of the spine. *Crit Rev Diag Imaging* 1991;32:165-89.
16. Du Pen SL, Peterson DG, Williams A, Bogosian AJ. Infection during chronic epidural catheterization: diagnosis and treatment. *Anesthesiology* 1990;73:905-9.
17. Mackenzie AR, Laing RB, Smith CC, Kaar GF, Smith FW. Spinal epidural abscess: the importance of early diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:209-12.
18. Maslen DR, Jones SR, Crislip MA, Bracis R, Dworkin RJ, Flemming JE. Spinal epidural abscess: optimizing patient care. *Arch Intern Med* 1993;153:1713-21.
18. Jaeger JM, Madsen ML. Delayed subarachnoid migration of an epidural Arrow FlexTip Plus catheter. *Anesthesiology* 1997;87:718-9.
19. Hartrick CT, Pither CE, Pai U, Raj PP, Tomsick TA. Subdural migration of an epidural catheter. *Anesth Analg* 1985;64:175-8.
20. Richardson MG, Lee AC, Wissler RN. High spinal anesthesia after epidural test dose administration in five obstetric patients. *Reg Anest* 1996;21:119-23.
21. Abouleish E, Goldstein M. Migration of an extradural catheter into the subdural space. A case report. *Br J Anaesth* 1986;58:1194-7.
22. Phillips DC, MacDonald R, Lyons G. Possible subarachnoid migration of an epidural catheter. *Anaesthesia* 1986;41:653-4.
23. Bromage PR. Subdural migration of an epidural catheter. *Anesth Analg* 1985;64:1029.
24. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards. *Anesthesiology* 1998;88:688-95.
25. Leon-Casasola OA de, Parker B, Lema MJ, Harrison P, Massey J. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4227 surgical cancer patients. *Anesthesiology* 1994;81:368-75.
26. Broekema AA. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine. A prospective study in 614 patients. *Anesth Analg* 1996;82:754-9.
27. Wigfull J, Welchew E. Survey of 1057 patients receiving postoperative patient controlled epidural analgesia. *Anaesthesia* 2001;56:47-81.
28. Burstal R, Wegener F, Hayes C, Lantry G. Epidural analgesia: prospective audit of 1062 patients. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(2):165-72.

### 3.5 PCA epiduraal

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Epiduraal PCA (PCEA) versus intraveneus PCA (PCIA) biedt de mogelijkheid voor betere pijnbehandeling in combinatie met lagere opioïddoseringen.<sup>1,2</sup> De voordelen van PCEA worden vooral gesignaleerd bij cardiovasculair- en pulmonaalgecompromitteerde patiënten en oudere patiënten die grote abdominale ingrepen ondergaan. Naast de betere pijnbehandeling geeft PCEA in vergelijking met PCIA een verminderde incidentie van de opioïdgerelateerde bijwerkingen.<sup>3-6</sup>

#### Conclusie

Niveau I	PCA epidurale pijnbehandeling geeft betere pijnbehandeling dan PCA intraveneus postoperatief met minder bijwerkingen.
----------	---

*A1 Geller 1993<sup>1</sup>; Sjoström 1988<sup>2</sup>*

#### Aanbeveling

PCEA heeft, waar mogelijk, de voorkeur boven PCIA. Een combinatie van een lage dosering van een lokaal anestheticum en een opioïd heeft de voorkeur boven een hogere dosering van een van hen afzonderlijk.

Indien PCEA-technieken vergeleken worden met continue epidurale pijnbehandeling (CEA), is aangetoond dat de postoperatieve pijnbehandeling vergelijkbaar is.<sup>7</sup> Een voordeel van PCEA is het psychologische voordeel dat de patiënt controle heeft over zijn of haar pijn. PCEA heeft in vergelijking met CEA bovendien een dosissparend effect.<sup>8-9</sup>

#### Conclusie

Niveau I	PCEA heeft behoudens een betere controle van de patiënt over zijn postoperatieve pijn en minder opioïd en lokaal anestheticumconsumptie geen klinisch significante voordelen in vergelijking met CEA. Een beperkende factor is de kennis van het toedieningssysteem bij sommige oude patiënten.
----------	---

*A1 Silvasti 2001<sup>8</sup>; Boutros 1999<sup>9</sup>*

#### Aanbeveling

In vergelijking met CEA is PCEA een alternatief voor postoperatieve pijnbehandeling, indien de patiënt toepassing van het PCA-systeem begrijpt.

Er lijkt geen voordeel te zijn van een epiduraal continu-infuus met opioïden naast PCEA.<sup>10-12</sup>

#### Conclusie

Niveau I	Toevoegen van een continu-infuus aan PCEA heeft geen klinisch significante voordelen in vergelijking met PCEA alleen.
----------	---

*A2 Wong 2000<sup>10</sup>; Vercauteren 1995<sup>12</sup>*

#### Aanbeveling

Toevoegen van een continu-infuus aan PCEA is niet zinvol.

Lipofiele opioïden zijn beter titreerbaar, hebben minder bijwerkingen dan morfine en zouden van voordeel kunnen zijn in PCEA.<sup>13-17</sup> Broekema et al. konden geen verschil aantonen tussen de continue toediening van lipofiele en hydrofiele opioïden epiduraal.<sup>18</sup> Daarnaast kon geen verschil worden aangetoond tussen de verschillende lipofiele opioïden.<sup>19</sup> Mogelijk veroorzaakt de snellere onset een lagere consumptie van lipofiele opioïden in vergelijking met hydrofiele opioïden in PCEA.

## Conclusie

Niveau I	Behalve een snellere onset hebben lipofiele opioïden geen bewezen klinische voordelen boven hydrofiele opioïden.
	A1 Ozalp 1998 <sup>13</sup>

## Aanbeveling

De snellere onset van lipofiele opioïden epiduraal kan een overweging zijn bij de keuze van het opioïd in PCEA.

Evenals bij PCIA is er geen wondermiddel voor een PCEA doseringsschema. Patiëntenpopulatie en ervaring met de per locatie gangbare analgetica zijn vaak een betere leidraad dan het hanteren van protocollen van elders. Tabel 9 toont een handvat voor een doseringsschema van een hydrofiel en lipofiel opioïd.

Tabel 9 Doseringsschema's (bolus en interval) voor een hydrofiel en lipofiel opioïd voor PCEA

	Sufentanil/Bupivacaïne	Morfine/Bupivacaïne
concentratie opioïd	2,5µg/ml	0,05mg/ml
concentratie LA	0,2%	0,125%
oplaaddosis	25µg Sufentanil	2-4mg morfine
dosis	6ml	1,5ml
'lockout'	15min	15min
continu-infuus	Geen	Geen
vier uurs limiet	36ml	80ml

## Literatuur

- Geller E, Chrubasik J, Graf R, Chrubasik S, Schulte-Monting J. A randomized double-blind comparison of epidural sufentanil versus intravenous sufentanil or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1993;76(6):1243-50.
- Sjostrom S, Hartvig D, Tamsen A. Patient controlled analgesia with extradural morphine or pethidine. *Br J Anaesth* 1988;60:358-66.

- Tan PH, Chia YY, Perng JS, Chou AK, Chung HC, Lee CC. Intermittent bolus versus patient-controlled epidural morphine for postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35(3):149-54.
- Mann C, Pouzeratte Y, Boccard G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000;92(2):433-41.
- Ngan Kee WD, Lam KK, Chen PP, Gin T. Comparison of patient-controlled epidural analgesia with patient-controlled intravenous analgesia using pethidine or fentanyl. *Anaesth Intensive Care* 1997;25(2):126-32.
- Rockemann MG, Seeling W, Schirmer U, Steffen P, Georgieff M. Epidural and intravenous patient controlled analgesia after intraabdominal surgery – A comparison. *Anesthesiologie-und-Intensivmedizin* 1996;37(6):332-8.
- Stienstra, R. Patient-controlled epidural analgesia or continuous infusion: Advantages and disadvantages of different modes of delivering epidural analgesia for labour. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2000;13(3):253-6.
- Silvasti M, Pitkanen M. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(4):471-6.
- Boutros A, Blary S, Bronchard R, Bonnet F. Comparison of intermittent epidural bolus, continuous epidural infusion and patient controlled-epidural analgesia during labor. *International-Journal-of-Obstetric-Anesthesia* 1999;8/4:236-41.
- Wong K, Chong JL, Lo WK, Sia ATH. A comparison of patient-controlled epidural analgesia following gynaecological surgery with and without a background infusion. *Anaesthesia* 2000;55(3):212-6.
- Ferrante FM, Rosinia FA, Gordon C, Datta S. The role of continuous background infusions in patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Anesth Analg* 1994;79(1):80-4.
- Vercauteren MP, Coppejans HC, Broecke PW ten, Steenberge AL van, Adriaensen HA. Epidural sufentanil for post-operative patient-controlled analgesia (PCA) with or without background infusion: a double blind comparison. *Anesth Analg* 1995;80(1):76-80.
- Ozalp G, Guner F, Kuru N, Kadiogullari N. Postoperative patient-controlled epidural analgesia with opioid bupivacaine mixtures. *Can J Anaesth* 1998;45(10):938-2.
- Yu PYH, Gambling DR. A comparative study of patient-controlled epidural fentanyl and single dose epidural morphine for post-Caesarean analgesia. *Can J Anaesth* 1993;40(5):416-20.
- Nicholson BD, Rowlingson J. More on epidural fentanyl analgesia [7]. *Anesth Analg* 1992;75(5):865-7.
- Grass JA. Fentanyl: Clinical use as postoperative analgesic – Epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(7):419-30.
- Grass JA. Sufentanil: Clinical use as postoperative analgesic – Epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(5):271-86.
- Broekema AA, Veen A, Fidler V, Gielen MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate versus epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998;87:1346-53.
- Grass JA, Sakima NT, Schmidt R, Michitsch R, Zuckerman RL, Harris AP. A randomized, double-blind, dose-response comparison of epidural fentanyl versus sufentanil analgesia after cesarean section. *Anesth Analg* 1997;85(2):365-71.



### 3.6 Regionale zenuwblokkades

#### 3.6.1 Algemeen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Regionale zenuwblokkades zijn geschikt voor bepaalde operaties al dan niet gecombineerd met sedatie of algemene anesthesie. Wanneer gebruikgemaakt wordt van een langwerkend lokaal anestheticum kan een postoperatieve pijnbehandeling van 12 (soms tot 24 uur) verkregen worden. Wanneer echter een postoperatieve pijnbehandeling van langere duur gewenst is, kan een continue, intermitterende, of patiëntgecontroleerde infusie van lokaal anesthetica toegepast worden.<sup>1,2</sup> Hiervoor dient een katheter geplaatst te worden. In veel gevallen zijn de continue technieken de voortzetting van de regionale anesthesietechniek die gebruikt wordt tijdens de operatieve ingreep.

Verschillende technieken zijn mogelijk voor het plaatsen en de fixatie van de katheters. De laatste jaren worden nieuwe of verfijndere technieken voor regionale zenuwblokkades beschreven en ook zijn er betere materialen (naalden en kathetersystemen) beschikbaar gekomen. De praktijk laat zien dat hierdoor het plaatsen van katheters en het succespercentage van goede postoperatieve pijnbehandeling door continue regionale zenuwblokkades is toegenomen.

De technieken die toegepast kunnen worden zijn plexus brachialisblokkades, lumbale plexusblokkades, zenuwblokkade van de ischiadicus; interpleurale, intercostale en paravertebrale blokkades. Ook is een techniek van lokale infusie van lokaal anesthetica van de chirurgische incisie beschreven waarbij het lokaal anestheticum door de patiënt zelf thuis kan toegediend worden.<sup>3</sup>

In het algemeen wordt de continue regionale zenuwblokkade gedurende twee tot vier dagen na de operatie toegepast. Via de katheter wordt, na een bolusinjectie van een lokaal anestheticum, voor de voortzetting gemiddeld 15 tot 25mg bupivacaïne in een concentratie van 0,125% of 0,25% toegediend. Deze doseringen leiden niet tot toxische plasmaspiegels en klinische tekenen of symptomen van systemische toxiciteit. De nieuwe, mogelijk minder toxische, lokaal anesthetica ropivacaïne en levobupivacaïne in dezelfde doseringen kunnen voor dit doel worden aanbevolen omdat incidentele onjuiste werking of onjuiste instelling van infuuspompen in de praktijk wordt voorkomen.

De katheters, mits steriel ingebracht en verzorgd, geven meestal geen aanleiding tot infecties of neurologische complicaties. Een regelmatige neurologische controle en controle van de insteekplaats is wel vereist. Alleen bij langdurend gebruik wordt de katheter getunneld.

Om na te gaan of regionale zenuwblokkades na een bepaalde operatieve ingreep voordelen bieden boven andere vormen van pijnbehandeling, zullen de verschillende technieken en indicaties afzonderlijk worden besproken.

#### Conclusie

Niveau 3

Verschillende continue regionale zenuwblokkades kunnen worden toegepast bij langdurende effectieve postoperatieve pijnbehandeling.

C Leach 1998<sup>1</sup>; Harrop-Griffiths 2001<sup>2</sup>; Rawal 1998<sup>3</sup>

#### Overige overwegingen

De effectiviteit van blokkades hangt mede af van de ervaring van de anesthesioloog en de infrastructuur op de afdeling (zie *hoofdstuk 1*).

#### Aanbeveling

Bij pijnlijke ingrepen waarbij langdurende postoperatieve pijnbehandeling gewenst is, kan de toepassing van bepaalde continue regionale zenuwblokkades aanbevolen worden.

#### Literatuur

1. Leach A. "Old ideas, new applications" [Editorial I]. *Anaesthesia* 1998;81:113-5.
2. Harrop-Griffiths W, Picard J. Continuous regional analgesia: can we afford not to use it? [Editorial]. *Anaesthesia* 2001;56:299-301.
3. Rawal N, Axelsson K, Hylander J, Allvin R, Amilon A, Lidgran G, et al. Postoperative patient-controlled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998;86:86-9.

#### 3.6.2 Regionale zenuwblokkade van de plexus brachialis

#### Algemeen

Er zijn verschillende mogelijkheden om een katheter bij de plexus brachialis te plaatsen. Boven het sleutelbeen via de laterale benadering volgens Winnie,<sup>1</sup> of via de posterieure benadering volgens Pippa.<sup>2</sup> Bij beiden wordt de katheter tussen de musculus scalenus anterior en medius in de hals geplaatst. De indicaties voor een continue techniek zijn schouderoperaties waarvan bekend is dat postoperatief veel opioïden nodig zijn voor goede pijnbehandeling, zoals een 'cuff repair', het plaatsen van een schouderprothese of bij pijn bij carcinoom. Voor een atropie is een continue blokkade niet nodig, een eenmalige injectie van een lokaal anestheticum is voldoende voor de directe postoperatieve pijnbehandeling waarna met orale analgetica kan worden vervolgd. Alhoewel ook de hele arm en hand met deze techniek verdoofd kan worden, wordt voor de arm en de hand eerder voor een van de infraclaviculaire benaderingen gekozen: het coracoïd block,<sup>3</sup> het verticulaire infraclaviculaire block,<sup>4</sup> of het axillair block. Over het plaatsen van een axillaire katheter en een interscalene katheter zijn de meeste onderzoeken gedaan.

### 3.6.2.1 Interscalene plexus brachialisblokkade

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Alhoewel in de eerste publicaties over plexus brachialisblokkade, ongeacht de techniek, de plexus opgezocht werd door middel van het opwekken van paresthesieën wordt tegenwoordig door de meeste onderzoekers gebruikgemaakt van een zenuwstimulator. In een studie van 1.001 opeenvolgende plexusblokkades via de 'subclavian perivascular'-techniek van Winnie<sup>5</sup> met zenuwstimulator werd een hoog succespercentage bereikt zonder ernstige complicaties:

- compleet succes 97,2% operaties zonder extra supplementatie uitgevoerd;
- incompleet succes 1,6%;
- supplementatie nodig;
- mislukking: 1,2% waarbij algehele anesthesie nodig was.<sup>6</sup>

In een vergelijkend onderzoek bij 75 patiënten tussen drie langwerkende lokaal anesthetica bupivacaïne 0,5%, ropivacaïne 0,5% en ropivacaïne 0,75%, allen 30ml met epinefrine 1:400.000 voor schouderchirurgie in dagbehandeling werden geen verschillen gevonden in effectiviteit en duur van de analgesie: 12-15 uur.<sup>7</sup> Hoge doseringen lokaal anesthetica (meestal hoger dan de maximale dosering in de bijsluiters vermeld) zijn voor een goede blokkade van de plexus brachialis nodig. In twee studies zijn de plasmaspiegels nagegaan bij gebruikelijke doseringen: bolusdosering van bupivacaïne: 150-210mg (3mg/kg) gevolgd door een continu-infuus van bupivacaïne 0,25% aan 0,1ml/kg/uur.<sup>8,9</sup> De maximale plasmaspiegels bereikten 2,3 µg/ml hetgeen ruim onder de algemeen aangenomen toxische dosis van 4µg/ml zit.<sup>10</sup>

De klinische effectiviteit van drie verschillende methodes van pijnbehandeling: continue interscalene blokkade, PCA, en morfine (intraveneus en intramusculair) na schouderchirurgie werd vergeleken bij 30 patiënten: tien in elke groep.<sup>11</sup> Zeer goede pijnbehandeling werd verkregen met de continue interscalene blokkade die ook beter was dan de andere methodes. De onderzoekers konden echter niet aantonen dat er een correlatie was tussen de VAS-pijnscores en stressindicatoren (metabole, circulatoire en respiratoire parameters).

In twee prospectieve studies werd aangetoond dat patiënten die een continue interscalene blokkade kregen met patiëntgecontroleerde interscalene analgesie een veel betere pijnbehandeling ondervonden met minder bijeffecten dan de patiënten die intraveneus opioïden met PCA kregen.<sup>12,13,14</sup> Een onderzoek toont aan dat een continue interscalene blokkade ook in de dagchirurgie mogelijk is.<sup>15</sup>

Technische problemen met de katheter komen echter vaak voor.<sup>16</sup> Een 'nieuwe' techniek van interscalene katheterplaatsing en 'tunneling' is beschreven door Boezaart.<sup>17</sup> De Tuohy-naald wordt hoger ingebracht dan beschreven door Winnie in de subclavian perivascular approach en meer caudaal gericht, zodat de katheter meer parallel aan het wervelkanaal komt te liggen. In deze studie werden 120 patiënten voor schouderchirurgie ingedeeld in drie groepen:

- groep 1: Winnie-techniek met opwekking van paresthesieën;
- groep 2: Winnie-techniek met zenuwstimulator;
- groep 3: Boezaart's-techniek met katheter en zenuwstimulator.

Alle patiënten kregen een bolusdosis van 20ml 0,5% bupivacaïne en de patiënten in groep 3 een continu-infuus met bupivacaïne 0,25%. Alle katheters van de patiënten in groep 3 bleven op hun plaats gedurende 2,8 +/- 2,1 dagen. Alle patiënten hadden goede postoperatieve pijnbehandeling. Opvallend was echter het verschil in:

- ipsilaterale diafragma-paralyse door nervus phrenicusblokkade: groep 1 85%, groep 2 35% en groep 3 20%;
- het optreden van een Horner: respectievelijk 30%, 25% en 0%;
- nervus laryngeus blokkade respectievelijk: 30%, 20% en 0%.

De beschreven kathetertechniek is effectief en leidt tot minder complicaties dan de andere technieken, althans volgens dit onderzoek. Dit artikel werd in een editorial van commentaar voorzien waarbij een veiliger 'tunneling'-techniek beschreven wordt.<sup>18</sup> In een recente studie met 521 patiënten waarbij 234 een interscalene katheter kregen worden slechts enkele langetermijncomplicaties aan de techniek zelf toegeschreven; een patiënt had na negen maanden nog een persistente paresthesie als gevolg van een plexuslesie na een blokkade waarbij een katheter niet werd gebruikt.<sup>19</sup>

Het uitvoeren onder narcose van een interscalene plexusblokkade (met of zonder katheter) kan zeker niet geadviseerd worden, er zijn ernstige complicaties van beschreven.<sup>20</sup> Aangezien een ipsilaterale phrenicusblokkade tijdelijk optreedt die nochtans bij de patiënten geen symptomen of saturatiedaling tot gevolg heeft, dient een interscalene plexus brachialisblokkade niet bij ernstige CARA-patiënten te worden toegepast.<sup>21,22,23</sup>

Er is nog maar één publicatie verschenen waarbij een katheter via de achterste benadering volgens Pippa is ingebracht.<sup>24</sup>

#### Conclusie

Niveau 2	Met een continue interscalene plexus brachialisblokkade kan een goede postoperatieve pijnbehandeling verkregen worden.
B	<i>Borgeat 1997<sup>12</sup>; Singelyn 1999<sup>14</sup>; Boezaart 1999<sup>17</sup></i>

#### Overige overwegingen

Alhoewel de plexus brachialisblokkade met zenuwstimulator volgens recente literatuur meer en meer wordt toegepast, is de techniek met het opwekken van paresthesieën niet verlaten. De kans op neurologische complicaties is bij beide technieken niet verwaarloosbaar, zodat een zorgvuldige indicatiestelling en techniek noodzakelijk zijn.

#### Aanbeveling

Wanneer langdurende postoperatieve pijnbehandeling na een schouderoperatie gewenst is, is het plaatsen van een interscalene katheter een verantwoorde keuze. Deze dient bij een wakkere (of licht gesedeerde) patiënt ingebracht te worden, bij voorkeur met behulp van een zenuwstimulator.

## Literatuur

1. Winnie AP. Interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1970;49:455-66.
2. Pippa P, Cominelli E, Marinelli C, Aito S. Brachial plexus block using the posterior approach. *Eur J Anaesthesiol* 1990;7:411-20.
3. Whiffler K. Coracoid block- a safe and easy technique. *Br J Anaesth* 1981;53:845-7.
4. Kilka HG, Geiger P, Mehrkens HH. Die vertikale infraklavikuläre Blockade des Plexus brachialis *Anaesthesist* 1995;44:339-44.
5. Winnie AP, Collins VJ. The subclavian perivascular technique of brachial plexus anesthesia. *Anesthesiology* 1964;25:353-63.
6. Franco CD, Vieira ZEG. 1001 Subclavian perivascular brachial plexus blocks: success with a nerve stimulator. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:41-6.
7. Klein SM, Grant SA, Greengrass RA, Nielsen KC, Speer KP, White W, et al. Interscalene brachial plexus block with a continuous catheter insertion system and a disposable infusion pump. *Anesth Analg* 2000;91(6):1473-8.
8. Haasio J, Tuominen M, Rosenberg PH. Continuous interscalene brachial plexus block during and after shoulder surgery. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79(2):103-7.
9. Rosenberg PH, Pere P, Hekali R, Tuominen M. Plasma concentrations of bupivacaine and two of its metabolites during continuous interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1991;66(1):25-30.
10. Moore DC, Balfour RI, Fitzgibbon D. Convulsive arterial plasma levels of bupivacaine and response to diazepam therapy. *Aesthesiology* 1979;454-6.
11. Lehtipalo S, Koskinen LO, Johansson G, Kolmodin J, Biber B. Continuous interscalene brachial plexus block for postoperative analgesia following shoulder surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(3):258-64.
12. Borgeat A, Schappi B, Biasca N, Gerber C. Patient-controlled analgesia after major shoulder surgery: Patient-controlled interscalene analgesia versus patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1997;87:1343-7.
13. Borgeat A, Tewes E, Biasca N, Gerber C. Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine after major shoulder-surgery: PCIA vs PCA. *Br J Anaesth* 1998;81:603-5.
14. Singelyn FJ, Seguy S, Gouverneur JM. Interscalene brachial plexus analgesia after open shoulder surgery : Continuous versus patient-controlled infusion. *Aesth Analg* 1999;89:1216-20.
15. Klein SM, Grant SA, Greengrass RA, et al. Interscalene brachial plexus block with a continuous catheter insertion system and a disposable infusion pump. *Anesth Analg* 2000;91:1473-8.
16. Tuominen M, Haasio J, Hekali R, Rosenberg PH. Continuous interscalene brachial plexus block: clinical efficacy, technical problems and bupivacaine plasma concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:84-8.
17. Boezaart AP, de Beer JF, du-Toit C, van Rooyen K. A new technique of continuous interscalene nerve block. *Can J Anaesth* 1999;46(3):275-81.
18. Coleman M, Chan V. Continuous interscalene brachial plexus block [Editorial]. *Can J Anesth* 1999;46:209-14.
19. Borgeat A, Ekatodramis G, Kahlberer F, Benz C. Acute and non acute complications associated with interscalene block and shoulder surgery. *Anesthesiology* 2001;95:875-80.
20. Benumof JL. Permanent loss of cervical spinal cord function associated with interscalene block performed under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1541-4.
21. Urmev WF, Sharrock NE. One hundred percent incidence of hemidiafragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia as diagnosed by ultrasonography. *Anesth Analg* 1991;72:498-503.
22. Urmev WF, Gloeggler PJ. Pulmonary function changes during interscalene brachial plexus block: effects of decreasing local anesthetic injection volume. *Reg Anesth* 1993;18:244-9.
23. Mak PHK, Irwin MG, Ooi CGC, Chow BFM. Incidence of diaphragmatic paralysis following supraclavicular brachial plexus block and its effect on pulmonary function. *Anaesthesia* 2001;352-6.
24. Vranken JH, Vegt MH van der, Zuurmond WWA, Pijl AJ, Dzoljic M. Continuous brachial plexus block at the cervical level using the posterior approach in the management of neuropathic cancer pain. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:572-5.

### 3.6.2.2 Axillaire plexus brachialisblokkade

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Dit is de enige vorm van continue regionale zenuwblokkade die sinds lange tijd veel toegepast wordt. Langdurende postoperatieve pijnbehandeling met daarnaast het onderhouden van vasodilatatie in het betreffende gebied, bijvoorbeeld na traumatische handverwondingen met herstel van bloedvoorziening, wordt als voornaamste indicatie aangegeven. In een serie van 597 patiënten kon in 77,2% van de gevallen de operatie worden uitgevoerd met de continue axillaire blokkade alleen, bij 19,5% van de patiënten was supplementatie nodig en slechts bij 3,7% was algehele anesthesie nodig.<sup>1</sup> Een prospectieve evaluatie van 1.133 axillaire katheters vermeldt overeenkomstige resultaten.<sup>2</sup> Als eerste dosis werd 40ml mepivacaïne 1% via de katheter gegeven. Indien na 20 minuten onvoldoende analgesie werd vastgesteld, werd 20ml extra gegeven. Voor langdurende operaties werd iedere twee uur een herhalingsinjectie van 40ml mepivacaïne 1% gegeven. De operatie kon uitgevoerd worden bij 72% van de patiënten met de regionale blokkade alleen, bij 24% was supplementatie nodig en bij 3,8% van de patiënten faalde de techniek en was algehele anesthesie nodig. Ondanks de hoge dosis mepivacaïne, bij herhaalde injecties (1.600mg en hoger), werden geen toxische reacties van het lokaal anestheticum waargenomen en ook werd postoperatief geen zenuwbeschadiging vastgesteld. In drie opeenvolgende publicaties is nagegaan of de continue axillaire toediening van een opioïd (butorfanol, opioïd met gemengde werking) een betere pijnbehandeling bewerkstelligde in vergelijking met de intraveneuze toediening van het opioïd, toediening van mepivacaïne alleen of de combinatie mepivacaïne-butorfanol.<sup>3,4,5</sup> De toediening van de combinatie resulteerde in een iets betere pijnbehandeling. Meestal wordt echter voor continue infusie bupivacaïne gebruikt en meer recent ropivacaïne. In een studie van 20 patiënten waarbij de plasmaspiegels na 38 uur continue toediening van bupivacaïne 0,25% bepaald werden, bleek de intermitterende bolusinjectie in lagere plasmaspiegels te resulteren dan de continue infusie, ondanks dezelfde doseringen.<sup>6</sup> In een vergelijkende studie met 60 patiënten voor electieve handchirurgie werden de plasmaspiegels bepaald na een hoge bolusdosis ropivacaïne (5mg/kg van de 0,75%-oplossing), gevolgd door een infusie van ropivacaïne 0,1%, 0,2%, of NaCl 0,9% met een infusiesnelheid van 6 tot 11ml/uur gedurende 24 uur.<sup>7</sup> Alle patiënten waren pijnvrij gedurende de eerste 12 tot 15 uur na het block. Daarna hadden ze allen extra pijnbehandeling nodig. De gemiddelde plasmaspiegels waren rond 2,6 +/- 0,8µg/ml. De hoogste individuele plasmaspiegel was 4,2µg/ml waarbij geen tekenen van toxiciteit werden waargenomen. Na ernstige handverwondingen werd bij 42 patiënten continue axillaire blokkade vergeleken met PCA.<sup>8</sup> Continu werd 0,25% bupivacaïne 0,1ml/kg/uur toegediend en in de PCA-groep een bolusdosering van 0,25% bupivacaïne 0,1ml/kg met een 'lockout'-periode van een uur. De VAS-

scores, de totale hoeveelheid bupivacaïne en de hoeveelheid opioïd (nalbuphine 10mg per keer) nodig bij een VAS van 5, en de tevredenheid van de patiënt werden geëvalueerd. De katheter bleef 5 +/- 3 dagen ter plaatse. De patiënten in de PCA-groep gebruikte minder bupivacaïne, minder nalbuphine en waren contentier dan de patiënten met de continue toediening van bupivacaïne.

In een onderzoek waarin herhaaldelijk een axillaire blokkade werd gedaan (1.614 blokkades bij 607 patiënten) bleek dat dit niet leidde tot een vergroot risico op neurologische complicaties. Alhoewel het gebruik van een zenuwstimulator door de meeste onderzoekers aanbevolen wordt, bleek in dit onderzoek het succespercentage hoger te zijn bij de techniek met het opwekken van parethesieën en het toedienen van mepivacaïne in plaats van bupivacaïne.<sup>9</sup> Recent is een techniek beschreven waarbij de axillaire katheter via de achterzijde van de arm ingebracht wordt voor langdurende pijnbehandeling.<sup>10</sup>

## Conclusie

Niveau 2	Continue axillaire blokkade is een goede manier van postoperatieve pijnbehandeling bij grote operaties aan de arm of de hand.
	B Mezzatesta 1997 <sup>6</sup> ; Iskandar 1998 <sup>8</sup>
	C Büttner 1988 <sup>2</sup>

## Overige overwegingen

Op basis van uitgebreide klinische ervaring blijkt de axillaire kathetertechniek een waardevolle en veilige methodiek te zijn voor postoperatieve pijnbehandeling.

Voor langdurende postoperatieve pijnbehandeling na uitgebreide (traumatische) handchirurgie, met name waarbij het handhaven van vasodilatatie gewenst is, kan het plaatsen van een axillaire katheter worden aanbevolen.

## Literatuur

- Sada T, Kabayashi T, Murakami S. Continuous axillary brachial plexus block. *Canad Anaesth Soc J* 1983;30:201-5.
- Büttner J, Kemmer A, Argo A, Klose R, Forst R. Axilläre Blockade des Plexus brachialis. Eine prospective Auswertung van 1133 Katheterplexusanaesthesien. *Regional-Anaesthesie* 1988;11:7-11.
- Wajima Z, Nakajima Y, Kim C, Kobayashi N, Kadotani H, Adachi H, et al. IV compared with brachial plexus infusion of butorphanol for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1995;74(4):392-5.
- Wajima Z, Shitara T, Nakajima Y, Kim C, Kobayashi N, Kadotani H, et al. Continuous brachial plexus infusion of butorphanol-mepivacaine mixtures for analgesia after upper extremity surgery. *Br J Anaesth* 1997;78(1):83-8.
- Wajima Z, Shitara T, Nakajima Y, Kim C, Kobayashi N, Kadotani H, et al. Comparison of continuous brachial plexus infusion of butorphanol, mepivacaine and mepivacaine-butorphanol mixtures for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1995;75(5):548-51.
- Mezzatesta JP, Scott DA, Schweitzer SA, Selander DE. Continuous axillary brachial plexus block for postoperative pain relief. Intermittent bolus versus continuous infusion. *Reg Anesth* 1997; 22(4):357-62.

- Salonen MH, Haasio J, Bachmann M, Xu M, Rosenberg PH. Evaluation of efficacy and plasma concentrations of ropivacaine in continuous axillary brachial plexus block: high dose for surgical anesthesia and low dose for postoperative analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(1):47-51.
- Iskandar H, Rakotondriamihary S, Dixmerias F, Binje B, Maurette P. Analgesie par bloc axillaire continu apres chirurgie des traumatismes graves de la main: auto-administration versus injection continue. [Analgesia using continuous axillary block after surgery of severe hand injuries: self-administration versus continuous injection]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17(9):1099-103.
- Horlocker TT, Kufner RP, Bishop AT, Maxson PM, Schroeder DR. The risk of persistent paresthesia is not increased with repeated axillary block. *Anesth Analg* 1999;88:382-7.
- Vranken JH, Zuurmond WW, Lange JJ de. Continuous brachial plexus block as treatment for the Pancoast's syndrome. *Clin J Pain* 2000;16:327-33.

## 3.6.3 Nervus femoralisblokkade

### Wetenschappelijke onderbouwing

Een blokkade van de nervus femoralis ter hoogte van de lies (drie in een block) kan met een injectie van 20-40ml lokaal anestheticum de nervus femoralis verdoven en veelal ook de nervus cutaneus femoris lateralis en de nervus obturatorius.<sup>1</sup> Alhoewel Winnie beweerde dat in 100% van de gevallen de drie zenuwen geblokkeerd konden worden indien een grote dosis lokaal anestheticum werd ingespoten, bleek in latere onderzoeken dat de nervus cutaneus femoris lateralis en de nervus obturatorius vaak niet meeverdoofd worden. Het is dan ook niet nodig om voor het nervus femoralis block meer dan 20ml lokaal anestheticum toe te dienen. Het femoralis block wordt toegepast na chirurgie van de knie. Een eenmalige dosering van een langwerkend lokaal anestheticum resulteert in een postoperatieve pijnbehandeling van 12 tot 15 uur. Is langere pijnbehandeling gewenst dan kan een katheter ingebracht worden. Na een bolusdosering van een lokaal anestheticum wordt dan een continu-infuus gegeven in doseringen gelijk aan die voor de continue plexus brachialisblokkade: 0,25% bupivacaïne 0,1ml/kg/uur. De onderzoeken betreffen meestal kleine groepen patiënten waaruit blijkt dat voor atoscopische knieoperaties en ook voor totale knie vervangingen het nervus femoralis block een duidelijk postoperatief opioïdparend effect bewerkstelligt en daardoor de neveneffecten van opioïdtoediening vermindert.<sup>2-7</sup> Een continu nervus femoralis block kan aanbevolen worden wanneer directe passieve mobilisatie nodig is. Alhoewel het gelijktijdig verdoven van de nervus ischiadicus de gehele knie verdoofd en deze operatie onder dit gecombineerde block mogelijk maakt, is het niet nodig om een continu nervus ischiadicus block te doen.<sup>8</sup> Ook blijkt een continue femoralisblokkade geen voordelen op te leveren na een operatie voor fractuur van de femurhals wanneer dit onder spinale anesthesie is gedaan.<sup>9</sup> Gezien de innervatie (plexus lumbalis en gedeeltelijk plexus sacralis) van dit gebied is dit ook te verwachten. Wanneer het femoralis block gecombineerd wordt met algehele anesthesie blijkt het volgens een ander onderzoek bij 50 patiënten met femurhalsfractuur zeer effectief te zijn voor postoperatieve pijnbehandeling. De patiënten met het femoralis block hadden veel minder opioïden nodig

na femurhalsfractuur en 48% had zelfs de eerste 24 uur helemaal geen analgetica nodig.<sup>10</sup> Preoperatief is een femoralis block wel nuttig als pijnbehandeling, het heft het spasme van de quadricepsspieren op die een groot gedeelte van de pijn veroorzaken. Voor electieve heupchirurgie is slechts een kortetermijneffect te verwachten van een 'single shot' femoralis block.<sup>11</sup> Pijnbehandeling na knie- en voetchirurgie met kathetertechnieken is nagenoeg even effectief als continue epiduraal.<sup>12</sup>

In een recent onderzoek onder 56 patiënten waarbij continue epidurale blokkade en continue femoralisblokkade vergeleken werden met PCIA met morfine, toont aan dat de regionale technieken rehabilitatie na grote knieoperaties versnellen door effectieve pijnbehandeling gedurende de passieve beweging en daardoor het herstel bevorderen.<sup>13</sup> Bovendien zijn er meer bijwerkingen te verwachten zoals periodes van hypotensie, urineretentie en mogelijk ademdepressie en jeuk wanneer lokaal anesthetica met opioïden epiduraal toegediend worden.

### Conclusies

Niveau 2	Het nut van een continu nervus femoralisblokkade bij een femurhalsfractuur is verschillend in combinatie met spinaal anesthesie of algehele anesthesie.  B Spansberg 1996 <sup>9</sup> ; Hood 1991 <sup>10</sup>
Niveau 2	In vergelijking met andere methodes van postoperatieve pijnbehandeling na operaties aan de knie is een continue femoralisblokkade even effectief als een epidurale blokkade, maar heeft minder bijwerkingen.  B Singelyn 1998 <sup>12</sup> ; Capdevila 1999 <sup>13</sup>

### Aanbeveling

Bij grote knieoperaties waarbij snelle mobilisatie gewenst is heeft, als onderdeel van de multimodale therapie, continue nervus femoralisblokkade de voorkeur boven epidurale blokkade, gezien de vermindering in bijwerkingen.

### Literatuur

1. Winnie AP, Ramamurthy S, Durani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block". *Anesth Analg* 1973;52:989-96.
2. Anker-Moller E, Spangsberg N, Dahl JB, Christensen EF, Schultz P, Carlsson P. Continuous blockade of the lumbar plexus after knee surgery: a comparison of the plasma concentrations and analgesic effect of bupivacaine 0.250% and 0.125%. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34(6):468-72.
3. Serpell MG, Millar FA, Thomson MF. Comparison of lumbar plexus block versus conventional opioid analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia* 1991;46(4):275-7.
4. Schultz P, Anker-Moller E, Dahl JB, Christensen EF, Spangsberg N, Fauno P. Postoperative pain treatment after open knee surgery: continuous lumbar plexus block with bupivacaine versus epidural morphine. *Reg Anesth* 1991;16(1):34-7.

5. Matheny JM, Hanks GA, Rung GW, Blanda JB, Kalenak A. A comparison of patient-controlled analgesia and continuous lumbar plexus block after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1993;9(1):87-90.
6. De Andres J, Bellver J, Barrera L, Febre E, Bolinches R. A comparative study of analgesia after knee surgery with intraarticular bupivacaine, intraarticular morphine and lumbar plexus block. *Anesth Analg* 1993;77:727-30.
7. Edwards ND, Wright EM. Continuous low-dose 3-1-nerve blockade for postoperative pain relief after total knee replacement. *Anesth Analg* 1992;75:265-7.
8. Mansour NY, Bennetts FE. An observational study of combined continuous lumbar plexus and single-shot sciatic nerve blocks for post-knee surgery analgesia. *Reg Anesth* 1996;21(4):287-91.
9. Spangsberg NL, Anker-Moller E, Dahl JB, Schultz P, Christensen EF. The value of continuous blockade of the lumbar plexus as an adjunct to acetylsalicylic acid for pain relief after surgery for femoral neck fractures. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13(4):410-2.
10. Hood G, Edbrooke DL, Gerrisch SP. Postoperative analgesia after triple nerve block for fractured neck of the femur. *Anaesthesia* 1991;46:138-40.
11. Fournier R, Gessel E van, Gaggero G, Boccovi S, Forster A, Gamulin Z. Postoperative analgesia with '3 in 1' femoral nerve block after prosthetic hip surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:34-8.
12. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;87:88-92.
13. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8-15.

### 3.6.4 Nervus ischiadicusblokkade

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De nervus ischiadicus kan geblokkeerd worden voor operaties aan de voet. De klassieke benadering volgens Labat wordt meest toegepast. Er zijn verschillende andere achterste benaderingen beschreven, hoger (parasacraal) en lager (subgluteus) dan de Labat-techniek. Ook voorste en laterale benaderingen zijn beschreven. Echter voor continue blokkade na pijnlijke voetchirurgie is de benadering van de achterkant boven de kniekuil, het 'poplitea-block' de meest geschikte techniek. Bij een vergelijkend onderzoek bij 58 patiënten voor voet- of enkelchirurgie in dagbehandeling resulteerde een eenmalige toediening van 40ml ropivacaïne 0,5% in een postoperatieve pijnbehandeling van 20,7 +/- 6,2 uur.<sup>1</sup> Voor langdurende pijnbehandeling kan een katheter gemakkelijk ingebracht en gefixeerd worden. Ook hier wordt meestal een bolusdosering van een lokaal anestheticum gegeven, waarna het block voortgezet wordt met 0,25% bupivacaïne 0,1ml/kg/uur of met ropivacaïne 0,2% zonder toevoegingen. In een studie werd de effectiviteit van de analgesie van het continu poplitea-block vergeleken met intramusculaire toediening van opioïden en PCIA na voetchirurgie bij 60 patiënten. Slechts 8% van de 20 patiënten die een continu poplitea-block met 0,125% bupivacaïne + sufentanil 0,1µg/ml + clonidine 1µg/ml aan 7ml/kg/uur kregen hadden opioïden nodig, vergeleken met respectievelijk 91% en 100% in de intramusculaire en PCA-groepen.<sup>2</sup>

**Conclusie**

Niveau 3	Het continu poplitea-block kan een effectieve vorm van pijnbehandeling na pijnlijke voetchirurgie zijn.
	C <i>Fernandez-Guisasola 2001<sup>1</sup>; Singelyn 1997<sup>2</sup></i>

**Aanbeveling**

Gezien het beperkte aantal studies is voornamelijk geen goede aanbeveling te geven.

**Literatuur**

1. Fernandez-Guisasola J, Andueza A, Burgos E, Plaza A, Porras MC, Reboto P, et al. A comparison of 0.5% ropivacaine and 1% mepivacaine for sciatic nerve block in the poplitea fossa. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:967-70.
2. Singelyn FJ, Aye F, Gouverneur JM. Continuous popliteal sciatic nerve block: an original technique to provide post-operative analgesia after foot surgery. *Anesth Analg* 1997;84(2):383-6.

**3.6.5 Andere regionale zenuwblokkades****Wetenschappelijke onderbouwing****Interpleurale blokkade**

De interpleurale toediening van lokaal anesthetica na galblaaschirurgie via een subcostale incisie is wel toegepast, maar nu deze operatie zelden voorkomt is de techniek verlaten, alhoewel er een goede postoperatieve pijnbehandeling mee bereikt kon worden.<sup>15</sup> De interpleurale blokkade is ook toegepast na flankincisie en thoracotomie om de opioïdtoediening te verminderen en de pijnbehandeling te bevorderen.

**Intercostale blokkade**

Continue intercostale blokkade kan worden toegepast na thoracotomie, bovenbuikchirurgie en na chirurgie met flankincisie.<sup>6-8</sup>

**Thoracale paravertebrale blokkade**

In een reviewartikel worden de volgende indicaties aangegeven: thoracotomie, thoraxwandtrauma, mammachirurgie, cholecystectomie, liesbreukchirurgie, en nefrectomie.<sup>9</sup>

Het kan goed toegepast worden na mammachirurgie wanneer het niet gepaard gaat met okselkliertoilet.<sup>10</sup> Na thoracotomie zijn de verschillende regionale technieken vergeleken.

In een prospectief gerandomiseerd onderzoek bij 53 patiënten werd het paravertebraal block vergeleken met het interpleuraal block, waarbij het paravertebraal block minder invloed had op de longfunctie en minder neveneffecten veroorzaakte dan de interpleurale blokkade.<sup>11</sup>

In een ander onderzoek werden bij 100 patiënten de effecten van het continu paravertebraal block vergeleken met een continue epidurale analgesie op de postoperatieve pijn, de longfunctie en de stressresponses.<sup>12</sup> De auteurs concludeerden dat het vertebraal block beter was dan de epidurale analgesie. In een vergelijking van epidurale, paravertebrale en intercostale blokkades voor postoperatieve pijn bij 51 patiënten werden echter geen verschillen gevonden in pijnbehandeling, morfinegebruik, longfunctie en nevenwerkingen.<sup>13</sup>

**Conclusies**

Niveau 2	Continue interpleurale, intercostale en thoracale paravertebrale blokkades kunnen toegepast worden na subcostale en flankincisie en thoracotomie.
	B <i>Van Kleef 1990<sup>5</sup>; Richardson 1995<sup>11</sup>; 1999<sup>12</sup>, Perttunen 1995<sup>13</sup></i>
Niveau 3	Thoracale paravertebrale blokkade kan worden toegepast bij mammachirurgie zonder okselkliertoilet.
	B <i>Pusch 1999<sup>10</sup></i>

**Overige overwegingen**

Voornamelijk is er veel meer klinische ervaring met thoracale epidurale blokkade dan met paravertebrale blokkade bij thoracotomieën. Ook is het aantal studies betreffende de laatstgenoemde techniek beperkt.

**Aanbeveling**

Voor mammaoperaties zonder okselkliertoilet, kan een thoracale paravertebrale blokkade toegepast worden indien een regionale techniek gewenst is.

Na thoracotomie verdient de thoracale epidurale blokkade de voorkeur boven de interpleurale, intercostale of thoracale paravertebrale blokkades vanwege betere documentatie en uitgebreide klinische ervaring.

**Literatuur**

1. Kvalheim L, Reiestad F. Interpleural catheter in the management of postoperative pain. *Anesthesiology* 1984;61:231.
2. Brismar B, Petterson N, Tokics L, Strandberg A, Hedenstierna G. Postoperative analgesia with intrapleural administration of bupivacaine-adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:515-20.
3. Stromskag KE, Minor B, Steen PA. Side effects and complications related to interpleural analgesia: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:473-7.

4. Kleef JW van, Logeman EA, Burm AG, de Voogt JW, Mooren RA, Kleef-Mannot IM van. Continuous interpleural infusion for postoperative analgesia after surgery with flank incision. A double blind comparison of 0.25% and 0.50% solutions. *Anesth Analg* 1992;75:268-74.
5. Kleef JW van, Burm AGL, Vletter AA. Single-dose interpleural versus intercostal blockade: nerve block characteristics and plasma concentration profiles after administration of 0.5% bupivacaine with epinephrine. *Anesth Analg* 1990;70:484-8.
6. Chan VW, Chung F, Cheng DC, Seyone C, Chung A, Kirby TJ. Analgesic and pulmonary effects of continuous intercostal nerve block following thoracotomy. *Can J Anaesth* 1991;38:733-9.
7. Safran D, Kuhlman G, Orhant EE. Continuous intercostal blockade with lidocaine after thoracic surgery. Clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 1990;70:345-9.
8. Hashimi H, Stewart AL, Ah-Fat G. Continuous intercostal nerve block for postoperative analgesia after surgical treatment of the upper part of the abdomen. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:116-8.
9. Richardson J, Lönnqvist PA. Thoracic paravertebral block. Review article. *Br J Anaesth* 1998;81:230-8.
10. Pusch F, Freitag H, Weinstabl C, Obwegeser R, Huber E, Wildling E. Single injection paravertebral block compared to general anaesthesia in breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:770-4.
11. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Shah RD, Goulden C. A prospective, randomized comparison of interpleural and paravertebral analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995;75:405-8.
12. Richardson J, Sabanathan, Jones J, Shah RD, Cheema S, Mearns AJ. A prospective, randomized comparison of pre-operative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth* 1999;83:387-92.
13. Perttunen K, Nilsson E, Heinonen J, Hirvisalo EL, Salo JA, Kalso E. Extradural, paravertebral and intercostal nerve blocks for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1995;75:541-7.

### 3.6.6 Langdurende zenuwblokkade en dagchirurgie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Over het ontslaan van patiënten na dagchirurgie met een nog bestaande zenuwblokkade bestaat geen duidelijkheid. Een studie over een groot aantal patiënten gaat de effectiviteit en complicaties daarvan na. 1.791 patiënten die een zenuwblokkade van het bovenste of het onderste lidmaat ondergingen met ropivacaine 0,5%, werden prospectief bestudeerd. Sommigen kregen meerdere blokkades zodat 2.382 blocks konden worden geëvalueerd: 1.119 van het bovenste lidmaat en 1.263 van het onderste lidmaat. Minder dan 6% van de patiënten had algehele anesthesie nodig en 89% van de patiënten had geen pijnbehandeling op de verkoeverkamer nodig. 7 dagen na de operatie hadden 37 patiënten (1,6%) symptomen of klachten. Slechts zes patiënten (0,25%) hadden een persisterende paresthesie die aan het block of het vroegtijdig ontslag konden worden gerelateerd. De conclusie van de auteurs was dat langdurende zenuwblokkade veilig bij dagchirurgie kan worden aangewend.<sup>1</sup>

#### Conclusie

Niveau 4

Regionale zenuwblokkades voor langdurende postoperatieve pijnbehandeling kunnen in de dagchirurgie toegepast worden.

*D Klein 2001<sup>1</sup>*

#### Aanbeveling

Voor langdurende pijnbehandeling bij bepaalde ingrepen in de dagchirurgie kunnen perifere blokkades toegepast worden, mits duidelijke postoperatieve instructies worden gegeven bij ontslag.

#### Literatuur

1. Klein SM, Nielsen KC, Greengrass RA, Warner DS, Martin A, Steele SM. Ambulatory discharge after long acting peripheral nerve blockade: 2382 blocks with ropivacaine. *Anesthesiology* 2002;94:65-70.

## Hoofdstuk 4

# Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

### Inleiding

Kinderen ondergaan vanaf hun geboorte tot en met de adolescentie een groot aantal fysieke en cognitieve veranderingen. Kennis van deze ontwikkelingsstadia is noodzakelijk voor een adequate behandeling van pijn.

Pijn veroorzaakt een balansverstoring in het lichaam met als gevolg metabole ontregeling, pulmonale complicaties, verhoogde zuurstofconsumptie, gastro-intestinale problemen en slechte wondgenezing. Ook kunnen gedragsstoornissen het gevolg zijn van pijn.<sup>1,2</sup>

Pijnbeoordeling, pijnpreventie en pijnbehandeling vormen samen het pijnbeleid, waarop men de zorg rond het kind met pijn baseert.

Door diverse auteurs is vanaf de jaren 80 de aandacht gevestigd op het slechte management op het gebied van pijnbehandeling bij kinderen.<sup>3,5</sup> Slechts 25% van de kinderen was op de dag van de operatie pijnvrij en 13% had ernstige pijn.<sup>6</sup> Er waren aanzienlijke verschillen in het toedienen van analgetica bij volwassenen en kinderen. Kinderen kregen slechts 30% van de voorgeschreven medicatie, in tegenstelling tot de volwassenen bij wie 70% van de voorgeschreven medicatie werd toegediend. Het geloof dat kinderen minder pijn voelen dan volwassenen, onderdosering uit angst voor bijwerkingen en gebrekkige gegevens omtrent de farmacologie van de analgetica speelden hierbij een rol.<sup>7</sup>

In de jaren 90 zijn vele artikelen verschenen die inzicht verschaffen in de medicamenteuze behandeling van pijn bij kinderen.<sup>8,9</sup> Anand verricht baanbrekend werk op het gebied van pijnperceptie en langetermijngevolgen van pijnbehandeling bij neonaten.<sup>10</sup> Dit heeft slechts gedeeltelijk geleid tot beter inzicht in het pijnmanagement bij kinderen.<sup>11,12</sup>

Het opstellen van evidence-based richtlijnen zou hiertoe een bijdrage kunnen leveren.<sup>13,14</sup>

Echter, criteria voor het beoordelen van onderzoek op het gebied van pijn in de pediatrie literatuur ontbreken. De gepubliceerde studies omvatten vaak kleine groepen kinderen, die niet vergelijkbaar zijn qua leeftijd en er worden verschillende doseringen per kilogram lichaamsgewicht toegediend. De evaluatie van het effect van de pijnbehandeling getoetst aan een pijnbeoordelingsinstrument, toont een grote variatie aan gebruikte instrumenten.

Wat wordt voor kinderen beschouwd als een onderzoek van voldoende omvang? Is evidence verkregen voor volwassenen toe te passen op kinderen? Internationale afspraken op het gebied van het opstellen van evidence-based richtlijnen bij kinderen op het gebied van onderzoek en standaardisering van pijnbeoordeling, zijn hierbij van essentieel belang.<sup>11,15</sup>



## Conclusie

Niveau 1	Pijnbehandeling bij kinderen verdient evenveel aandacht als bij volwassenen. Nog steeds bestaat de tendens om met name jonge kinderen te laag te doseren.
	A1 Stevens 1998 <sup>11</sup> ; Anand 2001 <sup>14</sup>
	A2 Schechter 1986 <sup>3</sup> ; Mather 1983 <sup>6</sup> ; Beyer 1983 <sup>7</sup>

## Aanbeveling

Pijnmanagement dient een belangrijk onderdeel te zijn van de dagelijkse medische zorg voor het kind met pijn. De werkgroep is van mening dat het opstellen van richtlijnen hiertoe een belangrijke bijdrage levert.

## Literatuur

1. Wolf AR. Pain, noniception and the developing infant. Review article. *Paediatr Anaesth* 1999;9:7-17.
2. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-9.
3. Schechter NL. Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. *Pediatrics* 1986;77:11-5.
4. McGrath PJ, Johnson GG. Pain management in children, Editorial. *Can J of Anaesth* 1988;5:107-10.
5. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 1991;46:247-64.
6. Mather L, Mackie J. The incidence of postoperative pain in children. *Pain* 1983;15:271-2.
7. Beyer JE. Patterns of post-operative analgesic use with adults and children following cardiac surgery. *Pain* 1983;17:17-81.
8. Lloyd-Thomas AR. Pain management in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1990;64:85-104.
9. Gaukroger PB. Paediatric analgesia. Which drug? Which dose? *Drugs* 1991;41:52-9.
10. Anand KJS. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates, a review. *Biol Neonate* 1998;73:1-9.
11. Stevens B, Koren G. Evidence-based pain management for infants. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:203-7.
12. Lloyd-Thomas AR. Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther* 1999;83(1):1-20.
13. Huntink-Sloot MT, Faber-Nijholt R, Zwierstra RP, Skalnik-Polackova D, Hennis PJ, Fidler V. Verbetering van post-operatieve pijnbehandeling bij kinderen door invoeren van richtlijnen; een prospectief onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:998-1002.
14. Anand KJ. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80.
15. Pedersen T, Moller AM. How to use evidence-based medicine in anaesthesiology, Review article. *Acta Anaesthiol Scand* 2001;45:267-74.

## 4.1 Georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling voor kinderen

### Wetenschappelijke onderbouwing

In Engeland en Amerika is al langer ervaring opgedaan met een pijnservice voor kinderen naar het model van de acute pijnservice voor volwassenen (zie *hoofdstuk 1*). Bij kinderen bestaat dit multidisciplinaire team onder andere uit kinderspecialisten (kinderarts/neonatoloog, snijdend specialist, kinderanesthesioloog) en kinderverpleegkundigen. Meer dan 50% van de consulten wordt besteed aan postoperatieve pijn. Daarnaast wordt het team vooral geconsulteerd voor pijn gerelateerd aan kanker en sikkcelziekte. Doel van de service is het optimaliseren van het pijnbeleid bij kinderen waarbij veiligheid voorop staat.<sup>1,2</sup>

Naast een uitvoerende taak bestaande uit patiëntenzorg, heeft de service ook een beleidsmatige taak bestaande uit educatie (het onderhouden en actualiseren van kennis aan diegenen die met pijn bij kinderen te maken hebben), het verbeteren van het pijnbeleid en het doen van onderzoek. Het pijnbeleid kan bestaan uit het maken van afspraken op het gebied van pijnpreventie en het maken en evalueren van protocollen. Daarnaast moet men afspreken hoe deze protocollen worden geïmplementeerd en toegepast. De acute pijnservice bij kinderen heeft geleid tot een grote patiënttevredenheid en een goede pijnbehandeling bij 90% van de patiënten.<sup>2-4</sup>

### Conclusie

Niveau 4	Door het oprichten van een acute pijnservice voor kinderen wordt de patiënttevredenheid verhoogd en het pijnbeleid verbeterd.
	D Lloyd Thomas 1994 <sup>2</sup> ; Lloyd Thomas 1999 <sup>3</sup>

### Overige overwegingen

Door de oprichting van inmiddels ruim 60 kinderpijn groepen in niet-academische en academische ziekenhuizen in Nederland is op het gebied van kennis van pijn bij kinderen en inzicht in de gebruikte protocollen veel verbeterd. De taak van de kinderpijn groepen is veelal adviserend in de vorm van het opstellen van het pijnbeleid en het geven van educatie. In de toekomst zal de kinderpijn groep moeten gaan functioneren als acute pijnservice met een uitvoerende taak om tot een verdere verbetering van het pijnbeleid te komen en om gedegen onderzoek op te zetten en ook bij kinderen tot een evidence-based toepassing van analgetica te komen.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de kinderpijn groepen in Nederland moeten functioneren in nauwe samenwerking met de georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling, zowel in beleid, implementatie als uitvoering.

## Literatuur

1. Shapiro BS, Cohen DE, Covelman KW, Howe CJ, Scott SM. Experience of an interdisciplinary pain service. *Pediatrics* 1991;88(6):1226-32.
2. Lloyd-Thomas AR, Howard RF. A pain service for children. *Paediatr Anaesth* 1994;4:3-15.
3. Lloyd-Thomas AR. Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther* 1999;83(1):1-20.
4. Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics* 1997;100(4):626-32.

## 4.2 Pijnbeoordeling

### Wetenschappelijke onderbouwing

Het op reguliere basis scoren van pijn met behulp van een pijnbeoordelingsinstrument in de postoperatieve fase geeft een objectivering van de effectiviteit van de pijnbehandeling en is van belang bij de evaluatie van het pijnbeleid. Standaardisering van pijnbeoordeling is van belang voor het kunnen vergelijken van onderzoeksresultaten.

Het te gebruiken instrument moet betrouwbaar (nauwkeurig), gevalideerd (meet daadwerkelijk pijn), en praktisch toepasbaar zijn. Afhankelijk van het ontwikkelingsniveau van het kind zal men gebruik maken van fysiologische en gedragsmatige observaties (0-4 jarigen) of van zelfrapportage (vanaf vier jaar). Daarnaast zal de keuze afhankelijk zijn van de conditie van de patiënt (bijvoorbeeld beademing op intensive care, gehandicapt kind).<sup>1</sup>

Voor jonge kinderen (0-4 jaar) is een scala aan pijninstrumenten ontwikkeld in diverse settings, gebaseerd op fysiologische en gedragsmatige observaties. Buttner analyseert zeven studies naar pijninstrumenten in deze leeftijdsgroep en komt tot de conclusie dat bloeddruk, ademhalingsfrequentie en hartfrequentie geen discriminerend vermogen hebben bij de detectie van postoperatieve pijn.<sup>2</sup> Van Dijk geeft een overzicht van de diverse schalen, welke toepasbaar zijn bij postoperatieve pijn.<sup>3</sup> Bijvoorbeeld de CRIES (neonaten), COMFORT-scale (intensive care, 0-3 jaar) en de POKIS (1-4 jaar).<sup>4-6</sup>

Vanaf de leeftijd van vier jaar is het kind in staat door scholing zelf aan te geven hoeveel pijn het ervaart. Diverse 'Faces scales' zijn ontwikkeld, waarvan de Oucher een gevalideerde schaal is die bovendien een onderscheid maakt in het verschil in pijnbeleving van diverse culturen.<sup>7</sup> Vanaf zeven jaar gebruikt men bij een normaal doorgemaakte ontwikkeling bijvoorbeeld de Visual Analogue Scale (VAS) zoals genoemd in het hoofdstuk 'Organisatie van postoperatieve pijnbehandeling'. Daarnaast kan de VAS in geoefende handen, behulpzaam zijn bij het jonge kind (0-4 jaar) als aanvulling op de observaties voor het bepalen van de interventiemomenten (het geven van extra of sterkere pijnmedicatie).<sup>8</sup>

Door het koppelen van pijnbeoordeling aan de pijnbehandeling zal een bijdrage worden geleverd aan het verbeteren van het pijnbeleid.

## Conclusies

Niveau 3	Het te gebruiken pijnbeoordelingsinstrument bij kinderen is afhankelijk van het ontwikkelingsniveau en de conditie van de patiënt. Daarnaast kan bij jonge kinderen (0-4 jaar) de VAS een aanvulling zijn voor het bepalen van de interventiemomenten met betrekking tot het pijnbeleid.  C Van Dijk 2001 <sup>3</sup> D Morton 1997 <sup>1</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij jonge kinderen (0-4 jaar) de bloeddruk, ademhalings- en hartfrequentie als parameters niet bijdragen tot de detectie van postoperatieve pijn.  C Buttner 2000 <sup>2</sup>

## Aanbeveling

Door de werkgroep wordt aanbevolen afspraken te maken omtrent het gebruik van pijnbeoordelingsinstrumenten gebaseerd op het ontwikkelingsniveau en de conditie van het kind. In de leeftijd van 0-4 jaar wordt een observatieschaal gebruikt (voorbeeld: CRIES, COMFORT, POKIS) aangevuld met de VAS; vanaf vier jaar wordt zelfrapportage gebruikt; in de leeftijd van 4-7 jaar 'faces scales' (voorbeeld: Oucher) en vanaf zeven jaar de VAS.

## Literatuur

1. Morton NS. Pain assessment in children. Review article. *Paed Anaesth* 1997;7:267-72.
2. Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* 2000;10:303-18.
3. Dijk M van, et al. Pain instruments in preverbal infants: an overview of the period 1995 to October 2000 In: Dijk M van. Postoperative painassessment in neonates and infants: [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.;2001.
4. Dijk M van, Boer JB de, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. Postoperative painassessment in neonates and infants: The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3 year-old infants. *Pain* 2000;84:367-77.
5. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score: initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995;5:53-61.
6. Boelen-van der Loo WJ, Scheffer E, Haan RJ de, Groot CJ de. Clinimetric evaluation of the pain observation scale for young children in children aged between 1 and 4 years after ear, nose and throat surgery. *J Dev Behav Padiatr* 1999;20:14-9.
7. Beijer E, Wells N. The assessment of pain in children. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:837-54.
8. Dijk M van, et al. The observational Visual Analogue Scale in pediatric pain assessment: useful tool or good riddance? In: Postoperative painassessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.;2001.

### 4.3 Pijnpreventie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Aangezien met name kleine kinderen hun pijn vaak wisselend uiten en er nog geen standaardisering van pijnbeoordeling voorhanden is, vormt pijnpreventie een belangrijk uitgangspunt. Het streven is dat het kind pijnvrij wakker wordt na de ingreep.

Te nemen maatregelen kunnen zijn:<sup>1-6</sup>

- angstreductie door voorlichting en begeleiding van ouder en kind;
- pijnbehandeling volgens schema en niet 'zo nodig';
- vermijden van injecties voor pijnbehandeling:
  - geen intramusculaire medicatie;
  - perioperatieve analgetica per os, rectaal of intraveneus toedienen;
  - bij intraveneuze injecties (infuus prikken) tevoren EMLA<sup>®</sup>-crème toepassen;
  - locoregionaal techniek peroperatief toepassen;
- het tijdig toedienen van analgetica waarbij de inwerkingsduur van het medicament en het uitwerken van anesthetica en regionale pijnbehandeling in acht moeten worden genomen;
- indien geen regionaal techniek wordt toegepast, overlegt de anesthesioloog met de chirurg over infiltratie met een lokaal anestheticum van de wond;
- bij ingreep in dagbehandeling instructie meegeven voor pijnbehandeling gedurende minimaal 24 uur.

#### Conclusie

Niveau 4

Deskundigen zijn van mening dat pijnpreventie een belangrijk uitgangspunt is bij het bestrijden van postoperatieve pijn bij kinderen.

*D Morton 1999<sup>2</sup>; Berry 1998<sup>3</sup>; Van der Werff, 1993<sup>6</sup>*

#### Aanbeveling

Door de werkgroep wordt aanbevolen afspraken te maken op het gebied van pijnpreventie.

#### Literatuur

1. Maikler VE. Pharmacologic pain management in children: a review of intervention research. *J of Ped Nursing* 1998;13(1):3-14.
2. Morton NS. Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth* 1999;83:118-29.
3. Berry FA. Preemptive analgesia for postop pain. *Paediatr Anaesth* 1998;8:187-8.
4. Romsing J, Hertel S, Harder A, Rasmussen M. Examination of acetaminophen for outpatient management of post-operative pain in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:235-9.
5. Gauthier JC, Finley GA, McGrath PJ. Children's self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. *Cl J of Pain* 1998;14:116-20.
6. Werff DBM van der, Faber R. Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatrie. *Ned Tijdschr Kindergeneesk* 1993;61(2):44-8.

### 4.4 Analgetica

#### 4.4.1 Algemeen

De medicamenteuze mogelijkheden van pijnbehandeling bij kinderen zijn beperkt ten opzichte van die van volwassenen. Het is verstandig om een keuze te maken en met een beperkt aantal medicamenten ervaring op te doen. Postoperatief gaat de voorkeur uit naar de rectale en/of intraveneuze medicatie. De orale toedieningsweg is niet ideaal direct postoperatief omdat er sprake is van verminderde darmmotiliteit en misselijkheid kan optreden. Na herstel kan, indien het kind hieraan de voorkeur geeft, worden overgegaan op orale medicatie.

Bij de dosering van medicamenten voor kinderen moet rekening worden gehouden met de rijping van de diverse orgaansystemen. Met name bij te vroeg geboren en kinderen in het eerste levensjaar is de variatie in rijping erg groot. Dit betekent dat in die leeftijdsgroep de dosis zorgvuldig op effect getitreerd moet worden. Dit geldt vooral voor middelen die ademdepressie kunnen geven. Jonge kinderen hebben een groter percentage lichaamswater dan oudere kinderen en volwassenen. Dit betekent dat vaak een grotere oplaaddosis nodig is om dezelfde hoeveelheid medicament de receptorplaats te laten bereiken. Door de lagere eiwitbinding en het lagere eiwitgehalte is de werkzame fractie van een stof groter. De lever en de nier spelen een belangrijke rol bij de afbraak en uitscheiding van medicamenten. De functie van beide organen is pas maanden na de geboorte vergelijkbaar met die van een volwassene. Bij de geboorte is de bloed-hersenbarrière nog niet optimaal en is ook het zenuwstelsel nog niet uitgerijpt. Een verhoogde gevoeligheid voor bijvoorbeeld ademhalingsdepressie door opioïden is het gevolg. Uit het voorgaande volgt dat het belangrijk is de postconceptionele leeftijd van het kind te kennen.

De hierna genoemde doseringen gelden voor 2-3 dagen postoperatief en dienen aangepast te worden op geleide van de pijnbeoordeling en bij chronisch gebruik.<sup>1</sup>

#### Literatuur

1. Werff DBM van der, Faber R. Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatrie. *Ned Tijdschr Kindergeneesk* 1993;61(2):44-8.

#### 4.4.2 Paracetamol

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor het bestrijden van lichte pijn kan men gebruik maken van paracetamol. Ook kan paracetamol gebruikt worden als additivum bij ernstige pijn (zie *paragraaf 4.4.6*).

Paracetamol werd reeds meer dan 100 jaar geleden voor het eerst in de literatuur beschreven door Von Mering in 1893. Het is dan ook verwonderlijk dat zelfs heden ten dage nog vraagstukken openstaan bij een middel dat door zijn grote therapeutische breedte zowel in de thuissituatie als in het ziekenhuis het meest gebruikte 'perifeer' analgeticum is.<sup>1</sup>

Paracetamol werkt pijnstillend en koortswerend, maar niet ontstekingsremmend. Het geeft geen maagklachten en beïnvloedt de stolling niet. Slechts bij intoxicatie zijn gevallen van leverbeschadiging gemeld. De eerste verschijnselen van intoxicatie bestaan uit anorexie, misselijkheid en braken.

Anderson verricht veel werk om duidelijkheid te scheppen in de juiste dosering en het doseringsinterval van paracetamol.<sup>15</sup> De eerste dosis is tweemaal zo hoog als de vervolgdoses, zowel bij orale als rectale toediening.<sup>6,7</sup> De inwerkingsduur na orale toediening bedraagt één uur en na rectale toediening twee tot drie uur. De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 90-100mg/kg/24 uur. Indien doseringen twee tot drie dagen postoperatief worden gegeven, zijn er geen aanwijzingen voor accumulatie leidend tot suprathérapeutische doseringen.<sup>8</sup> Na deze periode en bij chronisch gebruik wordt de dagdosering aangepast tot 75/mg/kg/24 uur.

Rivera-Penera en Morton vestigen de aandacht op het ontstaan van leverfalen bij therapeutische doseringen gedurende vijf dagen en bij doseringen die de dagdosis overschrijden (>150mg/kg/24 uur).<sup>9,10</sup> Het ontstaan van leverfalen bij therapeutische doseringen betrof zieke kinderen (koorts, ondervoeding, dehydratie) waarbij de doseringen niet zijn aangepast aan leeftijd en aandoening, noch op geleide van pijnbeoordeling na twee tot drie dagen. Naast de conditie van het kind dient men ook voorzichtig te zijn in geval van andere bijkomende factoren zoals: bij lever- en nierfunctiestoornissen en bij het gebruik van medicatie met dezelfde 'pathway' als paracetamol (fenobarbital, fenytoïne, rifampicine).<sup>9,11</sup>

Van Lingen publiceerde recent een aantal artikelen over rectale doseringen van paracetamol bij prematuren en neonaten.<sup>12,13</sup> Er wordt onderzoek gedaan naar orale toediening bij prematuren. De farmacokinetiek en -dynamiek van rectale toepassing van paracetamol verschilt essentieel van die bij oudere kinderen. De rectale absorptie verloopt trager dan de orale en varieert afhankelijk van de leeftijd. De biologische beschikbaarheid is hoger bij jonge kinderen. De klaring van paracetamol in de jongste leeftijdsgroep verloopt trager, waardoor bij herhaling van de dosering de kans op cumulatieve toxiciteit kan optreden. Voor de metabolisering van paracetamol zijn zij afhankelijk van sulpharonidering. Op latere leeftijd is het glucuronide conjugatiesysteem de belangrijkste route van metabolisering.<sup>14,15</sup>

## Conclusies

Niveau 1	Paracetamol is een veilig analgeticum bij lichte pijn. De dosering en het doseringsinterval dienen aangepast te worden aan leeftijd, lichaamsgewicht, en bij chronisch gebruik.  A1 Arana 2001 <sup>14</sup> A2 Anderson 1995-2000 <sup>15</sup> ; Van Lingen 1999a,b <sup>12,13</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de dosering van paracetamol ook aangepast dient te worden bij bijkomende factoren: slechte algemene conditie, lever- en nierfunctiestoornissen en bij gebruik van medicatie met dezelfde 'pathway'.  C Rivera-Penera 1997 <sup>9</sup> ; Morton 1999 <sup>10</sup>

## Doseringsadvies

Product	Leeftijd	Oplaat # onderhoud	Toedieningsvorm
paracetamol	28-32 weken prematuur:	rectaal: 20mg/kg # 20mg/kg à 12 uur	tablet 60, 100, 120, 160, 250, 500mg drank 24mg/ml zetpil 120, 240, 500, 1.000mg
	32-36 weken prematuur:	rectaal: 30mg/kg # 20mg/kg à 8 uur	
	maximaal 40mg/kg/24 uur		
	neonaat:	oraal: 25mg/kg # 15mg/kg à 6 uur	
	maximaal 60mg/kg/24 uur	rectaal: 30mg/kg # 20mg/kg à 8 uur	
	vanaf 1 maand (à terme):	oraal: 30mg/kg # 15mg/kg à 4 uur	
	maximaal 90-100mg/kg/24 uur	rectaal: 40mg/kg # 25-30mg/kg à 6-8 uur	

*Bijzonderheden/maximale dosering/bijwerkingen/overdosering vanaf 1 maand (à terme)*

Maximaal 60mg/kg/24 uur bij slechte algemene conditie (koorts, ondervoeding, dehydratie), lever- en nierfunctiestoornissen en bij gebruik medicatie met dezelfde 'pathway' (fenytoïne, phenobarbital, rifampicine). Chronisch gebruik (meer dan 3 dagen): maximaal 75mg/kg/24 uur. Bij matige pijn: paracetamol en NSAID combineren; dan paracetamol 30mg/kg à 8 uur. Overdosering: leverfalen. Maximaal 1.000mg/gift-maximaal 4g/24 uur; chronisch 2,5g/24 uur.

## Literatuur

- Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. Review article. Paediatr Anaesth 1998;8:451-60.
- Anderson BJ, Woolard GA, Holford NH. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. Paediatr Anaesth 1995;5:237-42.
- Anderson BJ, Holford NH. Rectal paracetamol dosing regimes: determination by computer simulation Paediatr Anaesth 1997;7:451-5.
- Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. Anesthesiology 1999;90:411-21.
- Anderson BJ, Woolard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. Br J Clin Pharm 2000;50:125-34.
- Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. Anesthesiology 1997;87:244-52.
- Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, Henthorn TK, Hall SC, Cote CJ. A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. Anesthesiology 2001;94:385-9.
- Hahn TW, Henneberg SW, Holm-Knudsen RJ, Eriksen K, Rasmussen SN, Rasmussen M. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. Br J Anaesth 2000;85(4):512-9.
- Rivera-Penera T. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J Pediatr 1997;130:300-4.
- Morton NS. Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. Paediatr Anaesth 1999;9:463-5.
- Routledge P, Vale JA, Bateman DN, Johnston GD, Jones A, Judd A, et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. Editorial. BMJ 1998;317:1609-10.
- Lingen RA van, Deinum JT, Quak JM, Kuizenga AJ, Dam JG van, Anand KJ, et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999a;80:59-63.
- Lingen RA van, Deinum HT, Quak CM, Okken A, Tibboel D. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered paracetamol in term infants. Clin Pharm Ther 1999b;66:509-15.
- Arana A, Morton NS. Treatment with paracetamol in infants. Review. Act Anaesth Scand 2001;45(1):20-9.

15. Lin YC, Sussman HH, Benitz WE. Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* 1997;7:457-9.

#### 4.4.3 Paracetamol in combinatie met codeïne

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Paracetamol/codeïnefosfaat (Paracod<sup>®</sup>) is in orale of rectale vorm beschikbaar voor pijnbehandeling bij matige pijn. In drie systematische reviews wordt aangetoond dat het additieve effect van codeïne in een eerste dosis van 60mg effectief is.<sup>13</sup> Er is niet aangetoond dat bij herhaald gebruik de combinatie paracetamol/codeïne effectiever is dan paracetamol alleen. Bij herhaald gebruik wordt wel een toename van de bijwerkingen gezien. Hierbij is in de systematische review van De Craen een studie opgenomen bij kinderen, die overigens slechts een kleine onderzoeksgroep omvat en waarbij geen dosering per kilogram lichaamsgewicht maar per leeftijdsgroep worden gebruikt.<sup>4</sup> In een studie van Ragg bij 59 kinderen na middenoortdrainage, werd geen verschil in pijnscores gezien tussen paracetamol en de combinatie paracetamol/codeïne/promethazine.<sup>5</sup> Tobias vond wel een betere pijnbehandeling na eenmalige orale toediening van paracetamol/codeïne in vergelijking met paracetamol alleen bij 50 kinderen na dezelfde ingreep.<sup>6</sup> Dit zou dus een aanwijzing kunnen zijn dat de bevindingen bij volwassenen ook op kinderen toepasbaar zijn.

Codeïne is een zwakwerkend opioïd met een sterkte van 1/10 van die van morfine. Na een dosering van 1mg/kg codeïne rectaal bij kinderen ouder dan drie maanden wordt na 30 minuten een piekplasmaconcentratie bereikt.<sup>7</sup>

Na absorptie wordt codeïne uiteindelijk omgezet in morfine. Het wisselende effect van codeïne wordt toegeschreven aan genetisch polymorfisme. Men maakt een onderscheid in 'poor metabolizers' (PM) en 'extensive metabolizers' (EM) afhankelijk van de activiteit van het enzym CYP2D6, waardoor bij PM's weinig codeïne wordt omgezet in morfine.

Bij een dosering hoger dan 1mg/kg à 4 uur wordt een plafond bereikt. Dat wil zeggen dat ophoging van de dosis geen toename van de pijnbehandeling geeft, doch wel van de bijwerkingen. Ondanks de twijfel over het analgetisch effect is codeïne door zijn milde bijwerkingen (duizeligheid, obstipatie) en lage kans op sedatie en respiratoire depressie, een veel toegepast middel in de neurochirurgie en bijvoorbeeld na adenotonsillectomie. De bijwerkingen worden toegeschreven aan codeïne zelf. Ironisch genoeg betekent dit dat PM's geen pijnbehandeling zullen ondervinden, maar wel de bijwerkingen.

Omdat er weinig onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van codeïne bij kinderen kan codeïne worden beschouwd als een gecompliceerde en weinig betrouwbare manier om een lage dosis morfine toe te dienen.<sup>8,9</sup>

##### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ook bij kinderen de toevoeging van codeïne aan paracetamol een additief effect geeft in een eerste dosering bij matige pijn. Er bestaat twijfel of het gebruik van codeïne ook bij herhaalde doses effectief is.
B	Tobias 1995 <sup>6</sup>
D	Williams 2001 <sup>9</sup>

##### Doseringsadvies

Product	Dosering	Toedieningsvorm
paracetamol/codeïne	10-15/0,5-1mg/kg à 4 uur per os 25-30/0,5-1mg/kg à 6-8 uur rectaal	tablet 250/5, 500/10, 500/20, 500/50mg zetpil 250/5, 500/10, 1.000/20-60mg

##### Bijzonderheden/maximale dosering/bijwerkingen/overdosering

Bij acute pijn alleen gebruiken in een eerste dosis indien NSAID's gecontra-indiceerd zijn. Obstipatie bij langer gebruik. Codeïne: ceiling-effect bij >1mg/kg à 4 uur; maximaal 3mg/kg/24 uur; maximaal 200mg/24 uur.

##### Literatuur

- Craen AJ de, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996;313:321-5.
- Zhang WY, Li Wan Po A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain- a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 1996;21(4):261-82.
- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol, with and without codeine, for post-operative pain relief. Systematic review. *The Cochrane library*, issue 2, 2000;Oxford:Update Software.
- Boelen-van der Loo WJ, Driessen FG. Pijnpreventie en pijnbehandeling bij (adeno)tonsillectomie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1409-13.
- Ragg P, Davidson A. Comparison of the efficacy of paracetamol, codeine and promethazine for premedication and analgesia for myringotomy in children. *Anaesth Intensive Care* 1997;25(1):29-32.
- Tobias JD, Lowe S, Hersey S, Rasmussen GE, Werkhaven J. Analgesia after bilateral myringotomy and placement of pressure equalization tubes in children: acetaminophen versus acetaminophen with codeine. *Anesth Analg* 1995;81:496-500.
- McEwan A, Sigston PE, Andrews KA, Hack HA, Jenkins AM, May L, et al. A comparison of rectal and intramuscular codeinephosphate in children following neurosurgery. *Paediatr Anaesth* 2000;10:189-93.
- Cunliffe M. Codeinephosphate in children: time for re-evaluation? Editorial. *BMJ* 2001;323(3):329-31.
- Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. Review article. *Br J Anaesth* 2001;86(3):413-21.

## 4.4.4 NSAID's

**Wetenschappelijke onderbouwing**

De NSAID's remmen de prostaglandinesynthese en hebben naast pijnbehandeling een ontstekingsremmend effect. Zij zijn bij uitstek geschikt voor de behandeling van matige pijn, in het bijzonder bij gewrichts- en botpijnen en ook voor de bestrijding van kolieklpijnen. Ook kunnen zij alleen of in combinatie met paracetamol worden gebruikt bij ernstige pijn (zie paragraaf 4.4.6).

Bij kinderen vanaf zes maanden is vooral ervaring opgedaan met oraal en rectaal toegediend diclofenacnatrium (Voltaren®) en oraal/rectaal ibuprofen (Brufen®).<sup>1-3</sup> Over het gebruik van andere NSAID's zijn bij kinderen weinig gegevens bekend.

Eerder werd al aangetoond bij volwassenen dat ibuprofen het laagste relatieve risico op gastro-intestinale bijwerkingen heeft, gevolgd door diclofenac.<sup>4</sup>

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waaraan ruim 27.000 kinderen tussen de zes maanden en twee jaar oud met koorts deelnamen, werden gedurende vier weken de bijwerkingen geregistreerd. Het risico van hospitalisatie voor gastro-intestinale bloeding bij het gebruik van oraal ibuprofen gedurende drie dagen in een dosering van 5mg/kg en 10mg/kg, was 11 per 100.000. Dit was iets hoger maar niet significant verschillend van dat van de kinderen die paracetamol voorgeschreven kregen.<sup>5</sup>

Gezien het toenemend aantal kinderen met astma, met name onder de vier jaar, is het zinvol dit aspect ook te onderzoeken. In de studie van Lesko werd geen toename gevonden in het risico voor opname voor acute bronchospasme door gebruik van ibuprofen bij kinderen onder de twee jaar.<sup>5</sup> Bij kinderen met astma werd geen reductie van de longfunctie gevonden tot 30 minuten na orale inname van diclofenac 1-1,5mg/kg.<sup>6</sup>

De NSAID's kunnen de stolling beïnvloeden door remming van de plaatjesaggregatie. Harley onderzocht in een groep van 27 kinderen in de leeftijd van 6-16 jaar het effect van ibuprofen op de stolling na adenotonsillectomie.<sup>7</sup> Hij vond een toename in het percentage postoperatieve bloedingen en een toename in de bloedingstijd. Hij vindt het gebruik van paracetamol/codeïne veiliger na deze ingreep. Ook in een onderzoek bij volwassenen werd dit bevestigd.<sup>8</sup> Romsing vond in een dubbelblind gerandomiseerde studie bij 48 kinderen in de leeftijd van 5-15 jaar, het gebruik van diclofenac niet effectiever qua pijnbehandeling dan van paracetamol na tonsillectomie.<sup>9,10</sup>

Aangezien het gebruik van NSAID's postoperatief bij kinderen niet in grote gerandomiseerde studies is onderzocht, zal men af moeten gaan op de beschikbare gegevens zoals die in het onderzoek van Lesko en op gegevens uit de literatuur met betrekking tot volwassenen.

Gegevens over het gebruik van NSAID's bij kinderen, die werkzaam zijn door selectieve Cox-2-remming, zijn nog niet beschikbaar.

**Conclusies**

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat diclofenac en ibuprofen de meest geschikte NSAID's bij kinderen zijn met de minste bijwerkingen.
	A2 Lesko 1999 <sup>5</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ibuprofen na adenotonsillectomie de kans op primaire nabloedingen verhoogt.
	A2 Schmidt 2001 <sup>8</sup> B Harley 1998 <sup>7</sup>

**Doseringsadvies**

Product	Merknaam	Dosering	Toedieningsvorm
diclofenac	Voltaren®	1mg/kg à 8 uur per os, rectaal	tablet 25, 50, 100mg zetpil 25, 50, 100mg
ibuprofen	Brufen®	5mg/kg à 8 uur per os	tablet 200, 400, 600mg suspensie 20mg/ml

**Bijzonderheden/maximale dosering/bijwerkingen/overdosering****Voltaren/Ibuprofen:**

*Vanaf zes maanden eerste gift dubbele dosis. Ook bij pijn ten gevolge van spasme van darmen, blaas en urinewegen. Bijwerkingen: gastritis, beïnvloeding trombocytenfunctie (cave combinatie met andere stollingsremmende middelen), cave exacerbatie astma. Voorzichtigheid is geboden bij verhoogd risico op nierfalen en gelijktijdig gebruik van nefrotxische middelen. Diclofenac: maximaal 200mg/24 uur. Ibuprofen: maximaal 2,4gr/24 uur.*

**Literatuur**

- Kokki H, Hendolin H, Maunuksela EL, Vainio J, Nuutinen L. Ibuprofen in the treatment of postoperative pain in small children. A randomized double-blind-placebo controlled parallel group study. Acta Anaesthesiol Scand 1994;38(5):467-72.
- Ejnell H, Bjorkman R, Wahlander L, Hedner J. Treatment of postoperative pain with diclofenac in uvulopalatopharyngoplasty. Br J Anaesth 1992;68:76-80.
- Bosman G, Faber R, Wierda JMKH, Smid JC. Peri-operatieve pijnbehandeling met diclofenac bij sevofluraan/alfentanil anesthesie bij kinderen. Ned Tijdschr Anesth 1999;12(2):50-2.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 1996;312(7046):1563-6.
- Lesko SM, Mitchell AA. The safety of Acetaminophen and Ibuprofen among children younger than two years old. Pediatrics 1999;104(4):e39.
- Short JA, Barr CA, Palmer CD, Goddard JM, Stack CG, Primhak RA. Use of diclofenac in children with asthma. Anaesthesia 2000;55(4):334-7.
- Harley EH. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. Otol Head Neck Surg 1998;119(5):492-6.

8. Schmidt A, Bjorkman S, Akeson J. Preoperative rectal diclofenac versus paracetamol for tonsillectomy: effects on pain and blood loss. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:48-52.
9. Romsing J, Ostergaard D, Drozdiewicz D, Schultz P, Ravn G. Diclofenac or acetaminophen for analgesia in paediatric tonsillectomy outpatients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(3):291-5.
10. Romsing J, Ostergaard D, Senderovitz T, Drozdiewicz D, Sonne J, Ravn G. Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Paediatr Anaesth* 2001;11(2):205-13.

#### 4.4.5 Tramadol

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Tramadol (Tramal<sup>®</sup>) is evenals een codeïne een zwak werkend opioïd met een gering effect op de ademhaling. Het kan oraal, rectaal of intraveneus worden toegepast vanaf de leeftijd van één jaar. Het is vooral geschikt voor de toediening bij matige pijn.

In een aantal dubbelblind gerandomiseerde studies werd het analgetisch effect van tramadol (oraal, intraveneus) bij kinderen onderzocht na adenotomie, tonsillectomie en Tandextracties.<sup>1-4</sup> Chiaretti vond een goede pijnbehandeling, maar meer misselijkheid bij tramadol 1mg/kg intraveneus na grote neurochirurgische ingrepen bij kinderen in vergelijking met tramadol of fentanyl continu-infuus.<sup>5</sup> Fentanyl gaf een betere pijnbehandeling.

Scott geeft in een review aan dat tramadol ook bij kinderen oraal en intraveneus een goede pijnbehandeling geeft zowel in de klinische situatie als in de dagbehandeling.<sup>6</sup> Er worden geen effecten op cardiovasculaire of respiratoire parameters gezien. Misselijkheid is de meest voorkomende bijwerking. Tramadol zou vooral bruikbaar zijn indien NSAID's gecontra-indiceerd zijn.<sup>6-8</sup>

In een open gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van tramadol rectaal bij volwassenen, werd tramadol ongeschikt bevonden door de hoge incidentie van misselijkheid en braken.<sup>9</sup> Studies van rectale toepassing van tramadol bij kinderen ontbreken vooralsnog.

##### Conclusie

Niveau I	Tramadol is een veilig analgeticum bij matige pijn na eenmalige orale en intraveneuze toediening. Misselijkheid is de meest voorkomende bijwerking.
	A1 Scott 2000 <sup>6</sup>
	A2 Viitanen 2001 <sup>1</sup> ; Oskoze 2000 <sup>2</sup> ; Pendeville 2000 <sup>3</sup> ; Roelofse 1999 <sup>4</sup>

##### Doseringsadvies

Product	Merknaam	Dosering	Toedieningsvorm
tramadol	Tramal <sup>®</sup>	1-2mg/kg à 6-8 uur per os, rectaal, intraveneus	tablet 50mg druppelvloeistof
100mg/ml			zetspil 100mg ampul 100mg/2 ml

##### Bijzonderheden/maximale dosering/bijwerkingen/overdosering

Vanaf één jaar. Bijwerkingen: als bij opioïden, doch met name misselijkheid; gering effect op de respiratoire en hemodynamische parameters. Gebruiken indien NSAID's zijn gecontra-indiceerd. Maximaal 8mg/kg/24 uur; maximaal 400mg/24 uur.

##### Literatuur

1. Viitanen H, Annala P. Analgesic efficacy of tramadol 2 mg/kg for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth* 2001;86(4):572-5.
2. Oskoze Z, Akcabay M, Kemaloglu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at introduction of anesthesia in children. *Int J of Ped Otorhin* 2000;53(3):207-14.
3. Pendeville PE, Montigny S von, Dort JP, Veyckemans F. Double blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;19(9):576-82.
4. Roelofse JA, Payne KA. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(7):441-7.
5. Chiaretti A, Viola L, Pietrini D, Piastra M, Savioli A, Tortorolo L, et al. Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2000;16(2):93-9.
6. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000;60(1):139-76.
7. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69(3):287-94.
8. Budd K, Langford R. Tramadol revisited, editorial. *Br J Anaesth* 1999;82(4):493-5.
9. Pluim MA. Tramadol suppositories are less suitable for postoperative painrelief than rectal acetaminophen/codeine. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(7):473-8.

#### 4.4.6 Opioïden

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Van de opioïden is morfine het opioïd van keuze voor kinderen. Over het gebruik van andere sterkwerkende opioïden bij kinderen zijn weinig tot geen gegevens bekend. Morfinechloride (morfine) kan oraal, rectaal of intraveneus worden toegediend. Door te combineren met paracetamol en/of NSAID's treedt een morfinesparend effect op. Bijwerkingen door hoge doses opioïden kunnen zo worden verminderd.<sup>1,5</sup>

Bij ernstige pijn na grote buik-, thorax- en orthopedische chirurgie wordt morfine per continu-infuus gegeven. Hierdoor wordt een gelijkmatige morfinespiegel en een constante pijnbehandeling

verkregen. Echter bij pasgeborenen zou dit kunnen leiden tot cumulatie. Een verhoogde gevoeligheid voor opioïden in de eerste levensmaanden wordt vooral veroorzaakt door een lage plasma-eiwitbindingscapaciteit, een onrijpheid van de lever, een groot verdelingsvolume en door een nog onrijpe bloed-hersenbarrière.

Een minimaal effectieve dosis is uit de literatuur niet vast te stellen, dit wordt mede veroorzaakt door de grote variabiliteit in patiëntenpopulatie en gebruikte meetinstrumenten. Verschillende doseringsregimes worden dan ook beschreven. Als continu-infuus wordt, na een bolus van 0,1 mg/kg, een morfinedosering vanaf 10 tot maximaal 40 µg/kg/uur (vanaf vier weken à terme) bij de niet-beademde patiënt aangeraden waarbij sedatie als een gunstig neveneffect wordt gezien. De dosering dient aan de leeftijd, de conditie van de patiënt en het analgetisch effect (pijnscore) te worden aangepast. Bij prematuren en neonaten dient de dosering van het continu-infuus te worden gehalveerd (5 µg/kg/uur). De bolus bij neonaten is de helft (50 µg/kg) en bij prematuren een kwart (25 µg/kg) van de aanbevolen dosering.<sup>6,8</sup>

In een onderzoek bij 50 pasgeborenen (>35 weken, >1.500 gram) vond Bouwmeester geen verschil tussen intraveneus continue en intermitterend toegediende morfine.<sup>9</sup> Als effectieve pijnbehandeling na grote ingrepen werd een startdosis van 10 µg/kg/uur vastgesteld.

In een groep van 181 kinderen van 0-3 jaar vonden zij dezelfde resultaten. De neonaten hadden minder morfine nodig dan de oudere kinderen. De groep oudere kinderen vertoonde grote variatie in morfinebehoefte. Deze variatie was niet te verklaren door chirurgische stress of ernst van de ziekte.<sup>10</sup> Bij beademde kinderen na cardiochirurgie vond ook Semsroth dat morfine continue een betere stressreductie gaf dan intermitterende toediening.<sup>11</sup>

Hendrickson vond bij 46 kinderen tussen de zes en acht jaar een lager gemiddeld morfinegebruik per kilogram per uur en een betere pijnbehandeling door middel van continue morfine intraveneus in vergelijking met intermitterend intramusculaire toediening.<sup>12</sup> Er deden zich geen ernstige complicaties voor zoals respiratoire depressie.

In een retrospectief onderzoek naar de effectiviteit en complicaties van morfine-infusies bij 110 kinderen in de leeftijd van vijf maanden tot 17 jaar werd inadequate pijnbehandeling bereikt tijdens de eerste 24 uur bij 65% van de patiënten, vooral bij patiënten die minder dan 20 µg/kg/uur toegediend kregen. Er trad geen respiratoire depressie op. Urineretentie (13,5%) en jeuk (12,7%) waren de meest voorkomende kleine complicaties.<sup>13</sup>

Vanaf de leeftijd van vijf tot zes maanden is het metabolisme van morfine gelijk aan dat van oudere kinderen. De klaring van morfine is op de leeftijd van een tot twee maanden als bij kinderen van 1-17 jaar.<sup>6,7,14</sup> Aanbevolen wordt kinderen tot vier weken (à terme) alleen opioïden te geven als intensieve bewaking van circulatie en ademhaling mogelijk is of als het kind beademd wordt. Bij kinderen in de leeftijd van één tot zes maanden (à terme), prematuren tot de leeftijd van één jaar, bij aanwezige luchtweg-, nier/lever- en neuromusculaire ziekten of bij gelijktijdig gebruik van sedativa, is bewaking van de ademhaling door middel van een saturatiemeter, eerst op de verkoeverkamer en daarna op de afdeling, noodzakelijk. Boven deze leeftijd lijkt te kunnen worden volstaan met controles van pijnscore, ademhaling, sedatie en bijwerkingen op de afdeling volgens een vast protocol.<sup>8,9</sup> Morton pleit voor bewaking door middel van een saturatiemeter bij alle kinderen die opioïden krijgen toegediend.<sup>15</sup> Recente literatuur ontbreekt hier echter.

Dezelfde bijwerkingen als bij volwassenen worden gezien, waarvan misselijkheid, braken, urineretentie en jeuk het meeste voorkomen.

Daarnaast kan vanaf de leeftijd van vijf jaar morfine intraveneus als 'patient controlled analgesia' (PCA) worden toegepast. Hierbij kan het kind door middel van een computergestuurde pomp zichzelf een bolus met morfine toedienen. Er wordt een bolus en een maximale dosering per tijdseenheid ingesteld. Tevens wordt er een 'lockout'-interval (5-10 minuten) bepaald waarbinnen geen extra morfine kan worden toegediend. Het kind moet in staat zijn de instructie te begrijpen en voorlichtingsmateriaal dient beschikbaar te zijn voor kind, ouders en verzorgers. Het gebruik van een continu-infuus kan leiden tot meer misselijkheid, sedatie en hypoxemie.<sup>16-18</sup> Het gebruik van een continu-infuus is niet bewezen noodzakelijk en het lijkt dan ook dat dit zou afdoen aan de veiligheid van deze techniek.<sup>8</sup>

PCA geeft een zeer goede pijnbehandeling met minimale sedatie en een grote patiënttevredenheid. Het kind heeft controle over zijn eigen pijn. Bewaking van de saturatie bij kinderen lijkt noodzakelijk.<sup>15,19</sup> Morton beschrijft een monitoringprotocol bij 75 kinderen (5-18 jaar) met PCA waarbij 84% van de SaO<sub>2</sub>-registraties (zonder zuurstoftoediening) tussen de 95-100% lagen en 1% onder de limiet van 90% zonder relatie met een te trage ademhalingsfrequentie of oversedatie.<sup>15</sup>

Peters vond in een groep van 47 kinderen in de leeftijd van 5-18 jaar een hogere morfineconsumptie in de PCA-groep in vergelijking met de continu-infuusgroep, maar geen verschil in pijnscore en bijwerkingen tussen beide groepen.<sup>20</sup> In een gelijksoortig onderzoek werd bij kinderen van 9-15 jaar een betere pijnbehandeling gevonden met PCA, maar niet bij 5-9 jarigen.<sup>21,22</sup> Het voordeel van PCA boven morfine continu-infuus zou dus vooral liggen op het vlak van de patiënttevredenheid.

## Conclusies

Niveau 1	Morfine is bij kinderen het opioïd van keuze voor het bestrijden van ernstige pijn na grote ingrepen. Morfinetoediening via continu-infuus of door middel van PCA verdient de voorkeur. Bij de dosering en bewaking dient rekening gehouden te worden met techniek, leeftijd, gewicht en onderliggend lijden. Door te combineren met paracetamol en/of NSAID's treedt een morfinesparend effect op.  A1 Kart 1997a, <sup>6,7</sup> ; Gillespie 1992 <sup>17</sup> A2 Korpela 1999 <sup>2</sup> ; Teiria 1994 <sup>3</sup> ; Schug 1998 <sup>4</sup> ; Montgomery 1996 <sup>5</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een continu-infuus bij PCA geen voordelen biedt.  B Doyle 1993a <sup>16</sup> ; Doyle 1994 <sup>17</sup> D Morton 1999 <sup>8</sup>



**Doseringsadvies**

Product	Merknaam	Dosering	Toedieningsvorm
morphine		0,2-0,4mg/kg à 4 uur rectaal	zetpil 10, 20mg
	MS-Contin®	0,3-0,6mg/kg à 12 uur per os	tablet 10, 15, 30, 60, 100, 200mg
morfine continue intraveneus		0,25mg/kg morfine in 50ml NaCl/Glucose (5 µg/kg/ml) oplaaddosis: 0,05-0,1mg/kg = 10ml in het eerste uur onderhoud: 10 tot maximaal 40µg/kg/uur = 2 tot maximaal 8ml/uur bij de niet-beademde patiënt	ampul 10mg/ml

*Bijzonderheden/maximale dosering/bijwerkingen/overdosering/bewaking*

Morfine combineren met paracetamol en/of NSAID's. Halve dosering: eerste levensmaand (à terme), bijkomende problemen (luchtwegen, nier/lever- en neuromusculaire ziekten), gelijktijdig gebruik van sedativa. Bijwerkingen: ademdepressie, sedatie, urineretentie, misselijkheid, jeuk. Overdosering: 'pinpoint'-pupillen, ademdepressie, hypotensie, bradycardie, coma, shock: naloxon (Narcan®) 10µg/kg intraveneus. De maximale dosering morfine wordt bepaald door de mate van pijn en het optreden van bijwerkingen.

**Bewakingsadvies**

Naast de pijnscore, de sedatiescore (Ramsay) en de controles van de ademhaling is het bewaken van de ademhaling door middel van een ademhalings/saturatiemonitor gedurende de morfinedoediening noodzakelijk bij patiënten :

- in de eerste levensmaand (à terme): bewaking op intensive care, special care of verkoeverkamer;
- in de leeftijd van een tot zes maanden, prematuren onder de leeftijd van één jaar, bij bijkomende problemen (luchtwegen, nier/lever- en neuromusculaire ziekten) of bij gelijktijdig gebruik van sedativa: bewaking op verkoeverkamer en daarna op de afdeling. Bij kinderen ouder dan zes maanden zonder bovengenoemde problemen, die geen sedativa krijgen toegediend, kan men met pijn- en sedatiescore en controle van de ademhaling op de verkoeverkamer en daarna op de afdeling volstaan.

**Literatuur**

1. Morton N. Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. Br J Anaesth 1999;82(5):715-7.
2. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. Anesthesiology 1999;91:442-7.
3. Teiria H, et al. PCA in paediatric orthopedic patients: influence of NSAID on morphine requirement. Paediatr Anaesth 1994;4:87-91.
4. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. Anesth Analg 1998;87(2):368-2.
5. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR. Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. Br J Anaesth 1996;77:445-7.
6. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a

literature review: Part 1-Pharmacokinetics. Review article. Paediatr Anaesth 1997a;7:5-11.

7. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2-Clinical use. Review article. Paediatr Anaesth 1997b;7:93-101.
8. Morton NS. Prevention and control of pain in children. Br J Anaesth 1999;83:118-29.
9. Bouwmeester NJ, et al. Randomised double-blind controlled trial of continuous versus intermittent morphine in neonates: effects on pain response after major surgery. In press.
10. Dijk M van, et al. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3 year old infants: a double-blind randomised controlled trial: Dijk M van. Postoperative painassessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ; 2001.
11. Semsroth M. Postoperative continuous application of morphine is more effective than bolus application for analgesation in children. Anaesthesist 1990;39(10):552-6.
12. Hendrickson M, Myre L, Johnson DG, Matlak ME, Black RE, Sullivan JJ. Postoperative analgesia in children: a prospective study in intermittent intramuscular injection versus continuous infusion of morphine. J of Ped Surg 1990;25(2):185-90.
13. Esmail Z, Montgomery C, Courtrn C, Hamilton D, Kestle J. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. Paediatr Anaesth 1999;9(4):321-7.
14. Olkkola KT. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. Clin Pharmacol Ther 1988;44:128-36.
15. Morton NS. Development of a monitoring protocol for the safe use of opioids in children. Paediatr Anaesth 1993;3:179-84.
16. Doyle E, Robinson D, Morton NS. Comparison of patient-controlled analgesia with and without background infusion after lower abdominal surgery in children. Br J Anaesth 1993a;71(5):670-3.
17. Doyle E, Mottart KJ, Marshall C, Morton NS. Comparison of different bolus doses of morphine for patient-controlled analgesia in children. Br J Anaesth 1994;72(2):160-3.
18. Doyle E, Mottart KJ, Marshall C, Morton NS. Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. Br J Anaesth 1993b;71(6):818-22.
19. Gillespie JA. Patient-controlled Analgesia for children: a review. Paediatr Anaesth 1992;25:1-9.
20. Peters JW, Bandell Hoekstra IE, Huijjer Abu-Saad H, Bouwmeester J, Meursing AE, Tibboel D. Patient controlled analgesia in children and adolescents. Paediatr Anaesth 1999;9:235-41.
21. Bray RJ. A double blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. Paediatr Anaesth 1996;6:121-7.
22. Bray RJ, Woodhams AM, Vallis CJ, Kelly PJ. Morphine consumption an respiratory depression in children receiving post-operative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. Paediatr Anaesth 1996;6:129-34.

**4.5 Locoregionale pijnbehandeling****4.5.1 EMLA®-crème****Wetenschappelijke onderbouwing**

EMLA-crème (Eutectisch Mengsel van Locaal Anesthetica) bestaat uit een mengsel van prilocaïne en lidocaïne en kan worden gebruikt bij kinderen die intraveneus worden ingeleid of kinderen waarbij kleine oppervlakkige ingrepen (venapunctie, lumbaalpunctie, wratjes verwijderen) moeten

worden verricht. Recent zijn de richtlijnen voor het gebruik van EMLA onder de leeftijd van één jaar aangepast, en deze gelden indien niet gelijktijdig gebruik wordt gemaakt van medicamenten die methemoglobinemie veroorzaken. Per patiënt mag bij huidapplicatie gedurende één uur op de leeftijd van nul tot twee maanden (à terme) maximaal 1gr en 10cm<sup>2</sup>, in de leeftijd van drie tot twaalf maanden maximaal 2gr en 20cm<sup>2</sup> en vanaf één jaar 10gr en 100cm<sup>2</sup> worden aangebracht. De crème bevat per tube 5gr en dient tevoren op de huid te worden aangebracht onder een occlusieve pleister, eventueel op meerdere plaatsen.

Taddio deed een systematische review naar het gebruik van EMLA bij neonaten van 26 weken tot à terme. Zij concludeerde op basis van gedragsmatige en fysiologische parameters dat een duidelijke reductie in pijn ontstond na circumcisie in vergelijking met de placebogroep.<sup>1,2</sup> Echter, andere studies tonen aan dat het penis block een betere pijnbehandeling geeft dan EMLA bij circumcisie.<sup>3,5</sup>

Taddio vond aanwijzingen dat EMLA-reductie van pijn bij neonaten geeft voor venapunctie, arteriepunctie en plaatsing van een infuus. Voor de hielprik werd geen effect gezien en voor lumbaalpunctie was te weinig onderzoek beschikbaar, evenals voor herhaalde toediening van de crème.<sup>1</sup>

In geen enkele studie werd klinisch relevante methemoglobinemie gemeten en de concentraties van de lokaal anestetica bleven na een applicatie gedurende 10 minuten tot 3 uur ver beneden toxische waarden. De effectiviteit van EMLA bij grotere kinderen na een applicatietijd van 30-60 minuten voor venapunctie en lumbaalpunctie werd reeds eerder aangetoond.<sup>6-10</sup>

## Conclusies

Niveau 1	Er zijn aanwijzingen dat EMLA-crème een goede pijnbehandeling geeft bij venapunctie, arteriepunctie en de plaatsing van een infuus. <i>A1 Taddio 1998<sup>1</sup></i>
Niveau 1	Bij circumcisie geeft EMLA-crème wel een reductie van de pijn, maar het penis block geeft een betere analgesie. <i>A1 Taddio 2000<sup>2</sup></i> <i>A2 Butler-O'Hara 1998<sup>3</sup>; Howard 1999<sup>4</sup></i>

## Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om EMLA-crème te gebruiken bij venapunctie, arteriepunctie en de plaatsing van een infuus.

Voor de pijnbehandeling bij circumcisie heeft het penis block de voorkeur boven EMLA-crème.

## Literatuur

1. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998;101(2):1-16.
2. Taddio A, Ohlsson K, Ohlsson A. Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn boys (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001;Oxford:Update Software.
3. Butler-O'Hara M, LeMoine C, Guillet R. Analgesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial of EMLA cream versus dorsal penile nerve block. *Pediatrics* 1998;101(4):E5.
4. Howard CR, Howard FM, Fortune K, Generelli P, Zolnoun D, Hoopen C ten et al. A randomized, controlled trial of a eutectic mixture of local anesthetic cream (lidocaine and prilocaine) versus penile nerve block for pain relief during circumcision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1506-11.
5. Taddio A. Pain management for neonatal circumcision. Review. *Paediatr Drugs* 2001;3(2):101-11.
6. Maunukela EL, Korpela R. Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children *Br J Anaesth* 1986;58:1242-5.
7. Manner T, Kanto J, Iisalo E, Lindberg R, Viinamaki O, Scheinin M. Reduction of pain at venous cannulation in children with eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA cream): comparison with placebo cream and no local premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31(8):735-9.
8. Waard de – Spek FB van der, Berg GM van der, Oranje AP. EMLA cream: an improved local anesthetic. Review of current literature. *Pediatric Dermatology* 1992;9(2):126-31.
9. Freeman JA, et al. Topical anaesthesia of the skin: a review. *Paediatr Anaesth* 1993;3:129-38.
10. Koscielniak-Nielsen Z, Hesselbjerg L, Brushoj J, Jensen MB, Pedersen HS. EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia* 1998;53(12):1218-22.

### 4.5.2 Ametop®

## Wetenschappelijke onderbouwing

Ametop is 4% amethocaïne in een hydrofiele gel of bioadhesieve patch welke een snelle inwerkingsduur (30-45 minuten) en vasodilatatie geeft, waardoor het gebruik voordeel zou bieden bij het plaatsen van een infuus boven EMLA-crème.<sup>1</sup>

Boyd deed een search in de literatuur van 1966-2000 en onderzocht of voor de reductie van pijn bij de plaatsing van een infuus EMLA of Ametop beter is voor lokale analgesie bij kinderen. Hierbij vond hij 72 artikelen waarvan vijf bruikbaar en van voldoende kwaliteit waren voor de vraagstelling. Hij concludeert dat het aannemelijk is dat Ametop een betere analgesie geeft ten opzichte van EMLA-crème voor de plaatsing van een infuus en dat Ametop door een snellere inwerkingsduur en vasodilatatie voordelen biedt. EMLA-crème gaf meer bleekheid van de huid en Ametop meer eryteem van de huid zonder allergische reactie op een van beide preparaten.<sup>2</sup> Het betreft onderzoeken bij kinderen boven de leeftijd van één jaar, waarbij alleen op het onderzoek van Arrowsmith geen opmerkingen zijn te maken.<sup>3</sup>

Gegevens over Ametop bij jonge kinderen zijn nog schaars. Jain vond een lokaal analgetisch effect op de dorsale zijde van de voet van Ametop-gel bij 60 neonaten (29-42 weken), maar vond geen reductie van pijn bij de hielprik na applicatie bij 60 neonaten.<sup>4,5</sup> Het preparaat Ametop zal waarschijnlijk ook in Nederland binnen afzienbare tijd beschikbaar komen.

## Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat Ametop een gunstiger effect heeft bij plaatsing van een infuus dan EMLA-crème door een betere analgesie, snellere inwerking en vasodilatatie bij kinderen boven de leeftijd van één jaar.
	A2 <i>Arrowsmith 2000</i> <sup>3</sup> C <i>Boyd 2001</i> <sup>2</sup>

## Aanbeveling

De voorkeur zal uitgaan naar het gebruik van Ametop (na registratie) bij de plaatsing van een infuus bij kinderen boven de leeftijd van één jaar.

## Literatuur

1. McCafferty, et al. Novel bioadhesive delivery system for percutaneous local anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:456-8.
2. Boyd R, Jacobs M. EMLA or amethocaine (tetracaine) for topical analgesia in children. Best evidence topic reports. *J Accid Emerg Med* 2001;8:209-10.
3. Arrowsmith J, Campbell C. A comparison of local anaesthetics for venapuncture. *Arch Dis Child* 2000;82:309-10.
4. Jain A, Rutter N. Local anaesthetic effect of topical amethocaine gel in neonates: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(1):F4-45.
5. Jain A, Rutter N, Ratnayaka M. Topical amethocaine gel for pain relief of heel prick blood sampling: a randomised double blind controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(1):F56-9.

### 4.5.3 Locoregionale analgesie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De ontwikkeling van de kennis over en de materialen voor het gebruik van locoregionale analgesie bij kinderen, alsmede nieuwe lokaal anesthetica en additiva hebben in de laatste decennia gezorgd voor een toenemende populariteit van de toepassing van locoregionale technieken bij kinderen. Het voordeel van het toepassen van locoregionale technieken zou vooral bestaan uit een geringere behoefte aan opioïden, spierverslappers en inhalatie anesthetica en een optimale perioperatieve analgesie.

Een search werd gedaan in de literatuur naar onderzoeken bij kinderen die een vergelijking maken tussen locoregionaal technieken en andere vormen van pijnbehandeling (rectale of intraveneuze analgesie).

Bij vergelijking van diclofenac rectaal met caudaal bupivacaïne voor herniotomie werd alleen in de eerste uren een betere analgesie gevonden na caudaal block in een onderzoek bij 44 kinderen (2-6 jaar).<sup>1</sup> McGowen onderzocht in een groep van 66 kinderen van 1-16 jaar, na circumcisie, de pijnscores na penis block, penis block met diclofenac of alleen diclofenac. Bij de eerste score werd in de groep die alleen diclofenac kreeg een hogere pijnscore gezien.<sup>2</sup>

Voor grote ingrepen werd één dubbelblinde gerandomiseerde studie gevonden die het effect van epiduraal bupivacaïne vergeleek met intraveneus toegediend morfine. Het betrof een dubbelblind gerandomiseerde studie van 32 patiënten onder de leeftijd van vier jaar na abdominale chirurgie. Beide technieken gaven een gelijkwaardige analgesie. In de morfinegroep werd zoals te verwachten was meer sedatie, lagere ademhalingsfrequenties en een significant lagere zuurstofsaturatie (94% in de morfinegroep ten opzichte van 96% in de extradurale groep) gezien zonder dat dit tot complicaties leidde. In de extradurale groep was bij drie patiënten het gebrek aan sedatie storend doordat de kinderen in het verband en aan infusen zaten.<sup>3</sup>

De enige twee studies die kijken naar 'outcome' zijn beiden retrospectieve studies die epiduraal versus morfine intraveneus na Nissen-funduplicatie (open procedure) vergelijken. Gekeken wordt naar intensive careverblijf, ziekenhuisverblijf, morbiditeit en mortaliteit. In de epidurale groep waren de duur van nabeademing en het ziekenhuisverblijf korter en het aantal complicaties kleiner. Deze studies zouden een aanwijzing kunnen geven dat epiduraal tot betere resultaten leidt dan morfine intraveneus na Nissen-funduplicatie.<sup>4,5</sup>

Over het verrichten van locoregionale blokkades onder algehele anesthesie bij kinderen is een levendige discussie gevoerd onder kinderanesthesiologen. Men is van mening dat, alhoewel hier geen literatuur in de vorm van vergelijkend onderzoek over bestaat, deze werkwijze algemeen geaccepteerd is. Het is riskant om in een wakker, bewegend kind een blokkade te verrichten en de informatie van de patiënt kan misleidend zijn. Dit maakt dat veiligheid een belangrijke factor is in het toepassen van blokkades bij kinderen.<sup>6-9</sup>

Flandin beschrijft een retrospectieve studie naar de complicaties na neuraxiale analgesie bij kinderen. Over een periode van 10 jaar bij ruim 24.000 regionaal anesthesieën bij kinderen onder de 15 jaar wordt een frequentie van 0,45% complicaties zonder restverschijnselen gevonden, waaronder dysrhythmieën, cardiovasculaire collaps, convulsies en te hoog zittend block.<sup>10</sup> Vijf zeer ernstige complicaties (0,02%) deden zich voor waarbij drie kinderen overleden na neuraxiale blokkade (twee lumbaal epiduraal en één lumbaal epiduraal met caudaal) en twee blijvende neurologische schade overhielden (één epiduraal en één caudaal). Zij traden allen op bij overigens gezonde à terme kinderen onder de leeftijd van drie maanden. Bij analyse van de ernstige complicaties speelden de volgende factoren een rol: onjuiste dosering, gecompliceerde punctie en gebruik van onjuist materiaal. De auteurs vinden het gebruik van NaCl 0,9% veiliger dan het gebruik van lucht bij de identificatie van de epidurale ruimte en pleiten voor het gebruik van een lage dosering lokaal anestheticum en epinefrine (1:400.000) en een scherpe indicatiestelling onder de leeftijd van 18 maanden. Op deze leeftijd voltooit zich de myelinisatie en mogelijk zou een verhoogde gevoeligheid een rol hebben gespeeld. Zij waarschuwen voor de vaak lagere positie van de durazak bij negroïde baby's.

Daarop volgde een prospectieve studie van Giaufré over een periode van een jaar. Van de 85.000 anesthesieën was 28% gecombineerd met locoregionaal analgesie. Van de regionaal technieken bestond 60% uit neuraxiale blokkades en het merendeel caudaal block (15.000). Er deden zich 23 milde complicaties voor zonder blijvende schade (1,5/1.000) en geen ernstige complicaties.

Alle complicaties deden zich voor op de operatiekamer en opvallend was dat bijna 50% van de problemen te voorkomen was geweest door het gebruik van het voor kinderen geschikte

materiaal. In de groep van 9.000 lokale en perifere blokkades deden zich geen complicaties voor. Zij adviseren zoveel mogelijk gebruik te maken van perifere blokkades. Het toepassen van een neuraxiale blokkade, waaronder het caudaal block, is geen 'minor procedure'. De indicatie moet bepaald worden door de zwaarte van de ingreep en de conditie van de patiënt en niet door de ervaring van de anesthesioloog met een bepaalde techniek.<sup>11</sup>

Goldman bespreekt in zijn editorial de factoren die van belang kunnen zijn bij het zo veilig mogelijk toepassen van regionaal analgesie bij kinderen.<sup>12</sup>

Samenvattend zou men tot de volgende 'basic safety rules' kunnen komen:<sup>10-12</sup>

- Bespreek en leg het toepassen van de locoregionale analgesie vast.
- Bepaal de keuze van het block afhankelijk van de zwaarte van de ingreep en de conditie van de patiënt.
- Overweeg een perifere blokkade.
- Overdenk de keuze van het block met name bij risicopatiënten (neurocutane afwijkingen, sepsis, stollingsstoornissen).
- Gebruik een lage dosering lokaal anestheticum en epinefrine onder de leeftijd van 18 maanden.
- Overschrijd nooit de maximale dosering (afhankelijk van het toe te passen block).
- Gebruik het juiste materiaal geschikt voor kinderen van diverse leeftijden.
- Stop de techniek bij problemen (lokalisatie van de ruimte twee keer op hetzelfde niveau mislukt, aanprikken van dura).
- 'Loss' of 'resistance' met NaCl 0,9%.
- Nauwkeurige follow-up indien katheter en/of verdenking op neurologische schade.

Voor de diverse technieken en doseringen wordt verwezen naar recent verschenen overzichtsartikelen en leerboeken.<sup>9,13,14</sup>

## Conclusies

Niveau 3	Op grond van de beschikbare studies is geen uitspraak te doen over de vraag of het toepassen van locoregionale analgesie bij kinderen voordelen biedt boven andere vormen van pijnbehandeling (rectale of intraveneuze analgesie).	B	<i>Moores, 1990<sup>1</sup>; McGowen 1998<sup>2</sup>; Wolf 1993<sup>3</sup>; McNeely 1997<sup>4</sup>; Wilson 2001<sup>5</sup></i>
Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat het toepassen van een locoregionale techniek bij kinderen onder algehele anesthesie een algemeen aanvaarde werkwijze is. Veilig werken is een belangrijke voorwaarde.	D	<i>Broadman 1997<sup>6</sup>; Bosenberg 1998<sup>7</sup>; Krane 1998<sup>8</sup>; Kinder Ross 2000<sup>9</sup></i>

Niveau 4

Deskundigen zijn van mening dat bij het veilig toepassen van locoregionaal technieken bij kinderen de 'basic safety rules' in acht moeten worden genomen.

D *Flandin-Béty 1995<sup>10</sup>; Giaufré 1996<sup>11</sup>; Goldman 1995<sup>12</sup>*

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat men locoregionaal technieken bij kinderen kan toepassen met name in die situaties waarbij het optreden van ademdepressie door het gebruik van opioïden extra risico's oplevert (dagbehandeling, prematuren, neonaten).

De werkgroep is van mening dat locoregionaal technieken bij kinderen onder algehele anesthesie moeten worden toegepast, met inachtneming van de 'basic safety rules'.

## Literatuur

1. Moores MA, Wandless JG, Fell D. Paediatric postoperative analgesia. A comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomie. *Anaesthesia* 1990;45(2):156-8.
2. McGowen PR, May H, Molnar Z, Cunliffe M. A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paediatr Anaesth* 1998;8:403-7.
3. Wolf AR, Hughes D. Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of iv morphine and extradural bupivacaine. *Br J Anaesth* 1993;70:10-6.
4. McNeely JK, Farber NE, Rusy LM. Epidural analgesia improves outcome following pediatric Fundoplication: a retrospective analysis. *Reg Anesth* 1997;22:16-23.
5. Wilson GAM, Brown JL, Crabbe DG, Hinton W, Mchugh PJ, Stringer MD. Is epidural analgesia associated with improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paediatr Anaesth* 2001;11(1):65-70.
6. Broadman LM. Where should advocacy for pediatric patients end and concerns for patients safety begin? Editorial. *Reg Anesth* 1997;22(3):205-8.
7. Bosenberg AT. Regional anaesthesia-children are different. Editorial. *Paediatr Anaesth* 1998;8:447-50.
8. Krane EJ, Dalens BJ, Murat I, Murrell D. The safety of epidurals placed during general anesthesia. Editorial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1998;23(5):433-8.
9. Kinder Ross A, Eck JB, Tobias JD. Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. Review article. *Anesth Analg* 2000;91:16-26.
10. Flandin-Bléty C, Barrier G. Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paediatr Anaesth* 1995;5:4-46.
11. Giaufré E, Dalens B, Gombert M. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996;83:904-12.
12. Goldman LJ. Complications in regional anaesthesia. Editorial. *Paediatr Anaesth* 1995;5:3-9.
13. Brown TCK, Eyres RL, Mc Dougall RJ. Local and regional anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 1999;83:65-77.
14. Ivani G. Paediatric regional anaesthesia, a practical approach. SEE Firenze 2001.

#### 4.5.4 Nieuwe lokaal anesthetica

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Naast bupivacaïne, dat het meest gebruikte en meest gedocumenteerde lokaal anestheticum is bij kinderen, zijn in de laatste jaren twee nieuwe lokaal anesthetica op de markt gekomen.<sup>1</sup> Ropivacaïne is het eerste S-enantiomeer aminoamide lokaal anestheticum voor klinisch gebruik. Het wordt in Nederland binnenkort geregistreerd voor gebruik bij kinderen vanaf één jaar.

De cardiovasculaire en neurologische toxiciteit van ropivacaïne is bij volwassenen aangetoond minder dan bij bupivacaïne (niveau 1, zie *pagina 77*). Ropivacaïne zou minder motorische blokkade geven met een langere duur van de analgesie. Men speculeert dat deze eigenschappen ropivacaïne bij uitstek geschikt zouden maken voor de toepassing van blokkades bij kinderen. In diverse gerandomiseerde, gecontroleerde studies wordt bupivacaïne vergeleken met ropivacaïne voor caudale en lumbale epidurale blokkade. Ivani vond een betere en langere duur van de analgesie na ropivacaïne, maar geen motorische blokkade bij vergelijking van 0,25% bupivacaïne en 0,2% ropivacaïne (beiden 2mg/kg) voor caudale toediening bij subumbilicale chirurgie in een groep van 40 kinderen (1-9 jaar).<sup>2</sup> In een vervolgonderzoek bij 245 kinderen van 1-10 jaar werd geen verschil gezien met betrekking tot de bovengenoemde parameters tussen 1ml/kg ropivacaïne 0,2% en 1ml/kg bupivacaïne 0,25%.<sup>3</sup>

In een vergelijkend onderzoek bij 28 kinderen (1-12 maanden) na lumbale epidurale toediening voor grote buikchirurgie vond Ivani geen verschil in analgesie en motorische blokkade tussen equipotente doseringen van ropivacaïne en bupivacaïne.<sup>4</sup>

Khalil vergeleek ropivacaïne 0,25% en bupivacaïne 0,25% na eenmalige caudale toediening (1ml/kg) voor subumbilicale chirurgie bij 75 kinderen van 1-10 jaar en vond geen verschil in kwaliteit en duur van de analgesie, effect op sensibiliteit of motoriek of tijd van de eerste mictie.<sup>5</sup> Koinig vergeleek 0,75ml/kg ropivacaïne 0,25% en 0,5% met 0,75ml/kg bupivacaïne 0,25% na caudale toediening bij kinderen voor liesbreukoperaties. Hij vond geen verschil in kwaliteit of duur van de analgesie.<sup>6</sup>

Bij vergelijking van 1ml/kg ropivacaïne 0,1% en 0,2% met 1ml/kg bupivacaïne 0,2% voor eenmalige caudale toediening in een kleine groep van 30 kinderen (7 maanden-7 jaar) bleek de lage concentratie ropivacaïne een matige analgesie van korte duur te geven. In de overige groepen werd geen verschil in kwaliteit en duur van de analgesie gevonden. De mate van motorische blokkade was in de eerste twee uur significant lager in de ropivacaïne groepen ten opzichte van de bupivacaïne groep.

De piekplasmaconcentratie na ropivacaïne (0,2%) was hoger, de eiwitbinding lager en de maximale concentratie werd later bereikt dan bij bupivacaïne, gemeten in het eerste uur na toediening. De gemeten plasmaconcentraties (0,6µg/ml) bleven ver beneden het toxische niveau.<sup>7</sup> Gelijke resultaten werden gevonden in andere studies van de farmacokinetiek na caudale toediening in een leeftijdsgroep van 1-9 jaar. De absorptie en weefseldistributie van ropivacaïne verloopt trager dan die voor bupivacaïne, dit verschil is waarschijnlijk te verklaren door de minder vasodilatatoire eigenschappen van ropivacaïne.<sup>8,9</sup>

Het enige artikel dat tot op heden is gepubliceerd voor het gebruik van levobupivacaïne bij kinderen is een kleine studie van 35 kinderen, waarin levobupivacaïne 0,5% (1,25ml/kg) wordt vergeleken met geen block.<sup>10</sup> Er is dan ook nog geen conclusie of aanbeveling te geven over het gebruik van levobupivacaïne bij kinderen.

##### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat ropivacaïne een gelijkwaardige werking heeft als bupivacaïne in 'equipotente' doseringen met betrekking tot kwaliteit en duur van de analgesie en motorische blokkade.
A2	<i>Ivani 1998b</i> <sup>3</sup>
B	<i>Ivani 1998a, 1999</i> <sup>2,4</sup> ; <i>Khalil 1999</i> <sup>5</sup> ; <i>Koinig 1999</i> <sup>6</sup> ; <i>Luz 2000</i> <sup>7</sup>

##### Aanbeveling

Op basis van kwaliteit en duur van analgesie en mate van motore blokkade is geen duidelijke voorkeur te geven voor het gebruik van bupivacaïne of ropivacaïne voor regionaal analgesie bij kinderen.

##### Literatuur

- Berde CB. Toxicity of local anaesthetics in infants and children. *J Pediatr* 1993;122:14-20.
- Ivani G, Mereto N, Lampugnani E, Negri P de, Torre M, Mattioli G, et al. Ropivacaine in paediatric surgery: preliminary results. *Paediatr Anaesth* 1998;8(2):127-9.
- Ivani G, Lampugnani E, Torre M, Calevo Maria G, Negri P de, Borrometi F, et al. Comparison of ropivacaine with bupivacaine for paediatric caudal block. *Br J Anaesth* 1998;81:247-8.
- Ivani G, Lampugnani E, Negri P de, Lonnqvist PA, Broadman L. Ropivacaine vs bupivacaine in major surgery in infants. *Can J Anaesth* 1999;46:467-9.
- Khalil S, Campros C, Farag A, Vije H, Ritchie M, Chuang A. Caudal block in children. Ropivacaine compared with bupivacaine. *Anesthesiology* 1999;91:1279-94.
- Koinig H, Krenn CG, Glaser C, Marhofer P, Wildling E, Brunner M, et al. The dose response of caudal ropivacaine in children. *Anesthesiology* 1999;90:1339-44.
- Luz G, Innerhofer P, Haussler B, Oswald E, Salner E, Sparr H. Comparison of ropivacaine 0.1% and 0.2% with bupivacaine 0.2% for single shot caudal anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2000;10:499-504.
- Ala-Kokko TI, Partanen A, Karinen J, Kiviluoma K, Alahuta S. Pharmacokinetics of 0.2% ropivacaine and 0.2% bupivacaine following caudal blocks in children. *Acta Anaesth Scand* 2000; 44:1099-102.
- Lonnqvist PA, Westrin P, Larsson A, Olsson GL, Lybeck A, Huledal G, et al. Ropivacaine pharmacokinetics after caudal block in 1-8 year old children. *Br J Anaesth* 2000;85(4):506-11.
- Gunter JB, Gregg T, Varughese AM. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999;89:647-9.

#### 4.5.5 Nieuwe additiva

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Het gebruik van clonidine, een  $\alpha_2$ -agonist, is ook bij kinderen uitgebreid in de literatuur beschreven voor verschillende wijzen van toediening.<sup>1,2</sup>

Sharpe onderzocht caudaal bupivacaïne (0,5ml/kg) alleen en in vergelijking met bupivacaïne met twee doses van clonidine (1 en 2  $\mu$ g/kg) voor circumcisie. Er werd geen verschil gevonden in duur van de analgesie en in de clonidine 2-microgramgroep was de duur tot ontwaken significant verlengd (21 versus 14 minuten). Mogelijk was het gebruikte volume te klein om clonidine aan de receptoren in het ruggenmerg te binden.<sup>3</sup>

Klimscha onderzocht 38 kinderen voor liesbreukoperaties (caudaal 0,75ml/kg) en vergeleek toediening van NaCl 0,9%, bupivacaïne 0,25%, bupivacaïne 0,25% met epinefrine of met clonidine 1 en 2  $\mu$ g/kg. Beide clonidinegroepen gaven een betere en langere analgesie. Er werd geen verschil gevonden tussen de clonidinegroepen. De omvang van de groepen was klein.<sup>4</sup> Jamali deed een soortgelijk onderzoek en vergeleek caudale toediening van 1ml/kg bupivacaïne 0,25%, bupivacaïne 0,25% met epinefrine en met clonidine 1  $\mu$ g/kg bij 45 kinderen van 1-7 jaar. De duur van de analgesie was in de clonidinegroep significant verlengd.<sup>5</sup>

Lee onderzocht in een groep van 46 kinderen (1-10 jaar) voor orthopedische chirurgie caudale toediening van bupivacaïne 0,25% 1ml/kg met NaCl 0,9% of met clonidine 2  $\mu$ g/kg. De duur van de analgesie in de clonidinegroep was significant verlengd (9,8 versus 5,2 uur) en er was minder 'rescue'-analgesie nodig.<sup>6</sup>

In een groep van 40 kinderen werd 1ml/kg ropivacaïne 0,2% vergeleken met ropivacaïne 0,1% met clonidine 2  $\mu$ g/kg voor subumbilicale chirurgie. In de clonidinegroep was significant minder 'rescue'-analgesie nodig. Door de combinatie kon een lagere concentratie lokaal anestheticum gebruikt worden met minder kans op toxiciteit.<sup>7</sup>

##### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat toevoeging van clonidine 1-2 $\mu$ g/kg aan een lokaal anestheticum een verbetering en verlenging van de duur van de epidurale analgesie geeft.
	B Jamali 1994 <sup>4</sup> ; Klimscha 1998 <sup>5</sup> ; Lee 1994 <sup>6</sup> ; Ivani 2000 <sup>7</sup>

S-ketamine is een NMDA-receptorantagonist die recent als de zuivere vorm van en vervanging voor ketamine is geïntroduceerd.

Koinig vergeleek de intramusculaire en caudale toediening van S-ketamine in 42 kinderen van 1-7 jaar. Caudale toediening van 1mg/kg S-ketamine voor liesbreukoperaties resulteerde in een significant langere duur van de analgesie en lagere bloedspiegels dan eenzelfde dosis ketamine intramusculair.<sup>8</sup>

Voor dezelfde ingreep werd S-ketamine 0,5 en 1mg/kg vergeleken met bupivacaïne 0,25% met epinefrine in een groep van 49 kinderen. S-ketamine 1mg/kg gaf een equivalente mate en duur van analgesie als bupivacaïne met epinefrine.<sup>9</sup>

Lee vergeleek in een onderzoek bij 32 kinderen (18 maanden-12 jaar) caudale toediening van ropivacaïne 0,2% 1ml/kg met een combinatie van ropivacaïne en S-ketamine 0,25mg/kg voor circumcisie en vond een significant betere en langere duur van de analgesie (3 versus 12 uur). Er was geen verschil in motorische blokkade, sedatie, urineretentie of het optreden van nachtmerries en hallucinaties.<sup>10</sup>

Bij vergelijking van clonidine 2  $\mu$ g/kg, S-ketamine 0,5mg/kg toegevoegd aan ropivacaïne 0,2% en ropivacaïne alleen werd een significant langere duur van de analgesie verkregen met clonidine (498 min.) en S-ketamine (702 min.) versus ropivacaïne alleen (292 min.).<sup>11</sup>

##### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat toevoeging van S-ketamine een lokaal analgetisch effect heeft en toegevoegd aan een lokaal anestheticum een aanzienlijke verlenging van de duur van de analgesie geeft.
	B Koinig 2000 <sup>8</sup> ; Marhofer 2000 <sup>9</sup> ; Lee 2000 <sup>10</sup> ; De Negri 2001 <sup>11</sup>

##### Overige overwegingen

Hoewel uit studies blijkt dat clonidine en met name S-ketamine een verbetering en verlenging van de analgesie geeft bij epidurale toepassing bij kinderen, zijn clonidine en S-ketamine in Nederland niet geregistreerd voor epiduraal gebruik. Omdat er daarnaast nog onduidelijkheid is in de literatuur over de mogelijke neurotoxische eigenschappen van S-ketamine met oplosmiddel (zie ook pagina 82) doet de werkgroep geen aanbeveling inzake de epidurale toepassing van deze middelen bij kinderen.

##### Literatuur

1. Nishina K, Mikawa K, Shiga M. Clonidine in Paediatr Anaesth 1999;9:187-202.
2. Goudas LC. Clonidine. Current opinion in Anaesthesiology 1995;8:455-60.
3. Sharpe P, Klein JR, Thompson JP, Ruschman SC, Sherwin J, Wandless JG, et al. Analgesia for circumcision in a paediatric population: comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. Paediatr Anaesth 2001;11(6):695-8.
4. Jamali S, Monin S, Begon C, Dubousset AM, Ecoofy C. Clonidine in paediatric caudal anaesthesia. Anesth Analg 1994;78:663-6.
5. Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A, Wildling E, Lercher A, Lorber C, et al. The efficacy and safety of clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. Anesth Analg 1998;86:54-61.
6. Lee JJ, Rubin AP. Comparison of bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. Br J Anaesth 1994;72(3):258-62.
7. Ivani G, Negri P de, Conio A. Ropivacaine-clonidine combination for caudal blockade in children. Acta Anaesth Scand 2000;44:446-9.
8. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-Ketamine in children. Anesthesiology 2000;93:976-80.

9. Marhofer P, Krenn CG, Plochl W, Wallner T, Glaser C, Koinig H, et al. S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84(3):341-5.
10. Lee HM, Sanders GM. Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children. *Anaesthesia* 2000;55(8):806-10.
11. Negri P de, Ivani G, Visconti C, Vivo P de. How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine versus clonidine. *Paediatr Anaesth* 2001;11(6):679-83.

## Aanhangsel – Postoperatieve misselijkheid en braken (POMB)

### Inleiding

Postoperatieve misselijkheid en braken komt frequent voor. Het is belastend en kan een reden zijn voor langer verblijf op de verkoeverkamer en in het ziekenhuis, met name bij dagverpleging. Misselijkheid en braken worden vaak beschouwd als een 'lichte' bijkomstigheid, maar er zijn genoeg complicaties beschreven zoals wonddehiscentie, aspiratie en elektrolytverstoringen. Patiënten vinden misselijkheid en braken veel belastender dan pijn. Ook de herinnering aan misselijkheid blijft langer bestaan dan die aan pijn. De angst voor misselijkheid kan zelfs zo groot zijn dat pijn geprefereerd wordt boven misselijkheid bij gebruik van opioïden. Herkenning van hoogrisicopatiënten en -ingrepen is nodig voor een goed beleid ter preventie en bestrijding van misselijkheid en braken.<sup>1,2</sup> Onbehandelbare POMB komt voor bij 0,18% van de geopereerde patiënten.<sup>2</sup>

Het mechanisme waardoor POMB ontstaat is niet goed bekend.<sup>3</sup> Er zijn vele factoren die een rol spelen. Deze factoren zijn zowel patiënt-, ingreep- als anesthesiegerelateerd. Diverse receptoren spelen zowel centraal als perifeer een rol, onder andere: dopaminerge receptoren, muscarine, serotonine (5-hydroxytryptamine), histamine, opioïd- en neurokininereceptoren en substantie P. Medicamenten die op al deze receptoren werken, zijn niet bekend. Er zijn geen medicamenten bekend die direct op het braakcentrum werken. Dit houdt in dat een gebalanceerde profylaxe of therapie wordt geadviseerd; diverse medicamenten voor de verschillende receptoren.<sup>1-5,6,7</sup>

Voor het beleid moet onderscheid gemaakt worden tussen profylaxe en therapie. Profylaxe kan misselijkheid sterk verminderen, maar nooit helemaal voorkomen. Effectieve anti-emetica hebben vaak bijwerkingen en/of hoge kosten. Aangezien de voorspelbaarheid van misselijkheid niet goed mogelijk is kan het zijn dat profylaxe zijn doel voorbij schiet.<sup>1,4,6,8</sup> Behandeling van misselijkheid daarentegen dient snel te geschieden, volgens vaste richtlijnen, waardoor voor iedereen het beleid duidelijk is en het probleem POMB beter te behandelen is. De aanbevelingen in dit aanhangsel zijn van toepassing op zowel kinderen als volwassenen.

### 5.1 Profylaxe

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Er is meer onderzoek naar de profylaxe van POMB dan naar de therapie. Algemeen wordt aangenomen dat het moeilijker is al bestaande misselijkheid te behandelen dan het te voorkomen. Er blijken geen wetenschappelijke onderzoeksgegevens te zijn om deze aanname te rechtvaardigen.<sup>2,9</sup> Diverse medicamenten worden bij de profylaxe toegediend. Een goede

keuze maken in het gebruik van anti-emetica is niet eenvoudig. De diverse medicamenten welke op dit moment beschikbaar zijn, werken op verschillende receptoren en hebben daarop verschillende bindingsaffiniteit. Het nu volgende overzicht kan niet volledig zijn omdat er enorm veel onderzoek is verricht en de ideale combinatie van medicatie niet bestaat. Getracht wordt richtlijnen te geven bij het gebruik van medicatie voor POMB.

Het meest bekend en onderzocht zijn metoclopramide (klasse van benzamiden), droperidol (klasse van butyrophenonen), dexamethason (corticosteroid) en 5 hydroxytryptamine(5-HT<sub>3</sub>-)antagonisten.

Metoclopramide werkt perifeer door de maagontleding te bevorderen en centraal op D<sub>2</sub>-receptoren. Het wordt al vele decennia lang gebruikt voor de profylaxe van POMB. In een systematische review laten Henzi et al. zien dat metoclopramide geen klinisch relevant effect heeft bij de profylaxe van POMB.<sup>10</sup> De vraag die zij wel stellen is of de gebruikte dosering van 0,1-0,5mg/kg niet te laag is. Veel hogere doseringen worden gebruikt bij misselijkheid na chemotherapie. Bijwerkingen als extrapyramidale symptomen, sedatie en duizeligheid komen zeer weinig voor. Als monotherapie bij de profylaxe van POMB blijkt metoclopramide dan ook niet werkzaam. Veelal wordt het tezamen met andere anti-emetica gegeven.

### Conclusie

Niveau 1	Metoclopramide in de gebruikelijke doseringen intraveneus (0,1-0,5mg/kg) heeft geen klinisch anti-emetisch effect bij de profylaxe van POMB. <i>A1 Henzi 1999<sup>10</sup></i>
----------	---

Veel vergelijkend onderzoek is verricht met droperidol. In grotere reviews en meta-analyses is het middel even effectief als 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten. Bij doses hoger dan 2,5mg intraveneus komen meer bijwerkingen voor, met name sedatie, onrust en extrapyramidale verschijnselen.<sup>2,4,7</sup> De kosten zijn lager dan bij het gebruik van 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten.

### Conclusie

Niveau 1	Droperidol is een effectief middel bij de profylaxe van POMB. Bijwerkingen treden frequenter op bij een dosis hoger dan 2,5mg intraveneus. <i>A1 Domino 1999<sup>7</sup></i>
----------	---

Dexamethason wordt gebruikt bij de profylaxe van POMB in een éénmalige dosis van 8 of 10mg. Het precieze werkingsmechanisme is onbekend. Het werkt beter dan placebo. De werking is langduriger dan bij andere anti-emetica. Dexamethason wordt veelal in combinatie met andere anti-emetica gegeven, met name de combinatie met 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten heeft een additief effect. Het wordt gegeven bij de premedicatie of bij inductie. Bijwerkingen zoals immuunsuppressie en gestoorde wondgenezing na eenmalige dosering dexamethason worden zeer zelden gemeld.<sup>6</sup>

### Conclusie

Niveau 1	Een eenmalige profylactische toediening dexamethason werkt anti-emetisch zonder evidente klinische toxiciteit bij gezonde patiënten. <i>A1 Henzi 2000<sup>6</sup></i>
----------	--

De nieuwste klasse van anti-emetica zijn de 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten. In Nederland zijn verkrijgbaar ondansetron, granisetron en tropisetron. Er is veel onderzoek verricht naar deze groep van anti-emetica bij POMB, met name is er veel literatuur over ondansetron. Het lijkt erop dat de werkzaamheid van de bovengenoemde 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten weinig verschilt.<sup>11</sup> Grote vergelijkende onderzoeken zijn niet verricht. Het is daarom niet goed mogelijk om een evidence-based uitspraak te doen over de onderlinge verschillen in werkzaamheid van de diverse 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten bij POMB.

De 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten zijn effectief, maar de kosten zijn hoger vergeleken met andere anti-emetica.<sup>1,7</sup> Ondansetron is het meest onderzocht. De 'dose respons'-curve toont het beste effect bij een dosis van 4 of 8mg intraveneus, daarom wordt veelal de lagere dosis gebruikt.<sup>2,12</sup> Bijwerkingen zijn verhoogde leverenzymen en hoofdpijn.<sup>9</sup> Wanneer het risico voor POMB verhoogd is blijkt dat voor 100 patiënten die een adequate dosis ondansetron hebben gekregen, 20 patiënten niet braken die anders wel zouden hebben gebraakt bij het geven van een placebo. De werking tegen misselijkheid is minder uitgesproken. Van deze 100 patiënten zullen er drie verhoogde leverenzymen hebben en drie hoofdpijn, bijwerkingen die zij niet zouden hebben gehad zonder dit anti-emeticum.<sup>9</sup>

### Conclusie

Niveau 1	Voor de profylaxe van POMB zijn 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonisten het meest effectief, doch de toediening hiervan kan POMB niet altijd voorkomen. <i>A1 Tramer 1997<sup>9</sup></i>
----------	--

De timing van het toedienen van 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten lijkt belangrijk. Toediening vóór inductie van anesthesie wordt gepromoveerd vanwege de hypothese dat blokkade van receptoren in de chemoreceptor triggerzone (CTZ) voor de emetogene stimulus (anesthetica, chirurgie) een groter anti-emetisch effect heeft.<sup>2,13</sup> Bij onderzoek van Tang wordt dit tegengesproken. Het toedienen van de 5-HT<sub>3</sub>-antagonist ondansetron bij de uitleiding is effectiever dan het pre-operatief toedienen.<sup>12</sup> Voor de andere anti-emetica is dit niet onderzocht.

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de profylactische toediening van ondansetron bij de uitleiding meer effectief is dan toediening vóór of bij de inductie van anesthesie. <i>A2 Tang 1998<sup>12</sup></i>
----------	--



De voorspelbaarheid van POMB is moeilijk. Risicofactoren zijn patiënt-, ingreep- en anesthesie-gerelateerd en kunnen in de leerboeken worden gevonden. Bij meerdere risicofactoren wordt geadviseerd profylactisch anti-emetica toe te dienen.<sup>2,6</sup> Enkele onderzoeken laten zien dat de effectiviteit van de profylaxe toeneemt bij het toedienen van meer dan één soort anti-emetikum met werking op verschillende receptoren.<sup>2,4,7,13</sup> Er worden diverse combinaties van anti-emetica gebruikt, veelal in lagere doseringen in een poging de bijwerkingen te reduceren.

### Conclusie

Niveau I	Profylaxe van POMB met combinaties van anti-emetica die op diverse receptoren werken, zijn effectiever ten opzichte van profylaxe met een enkel anti-emetikum.
	A1 Kovac 2000 <sup>2</sup>
	A2 Pueyo 1996 <sup>4</sup> ; Domino 1999 <sup>7</sup>

### Overige overwegingen

Veel onderzoek is verricht naar de diverse anti-emetica. De studies zijn niet altijd onderling vergelijkbaar in opzet en gebruik van anti-emetica. Een rationele evidence-based benadering op basis van literatuur is dan ook niet eenvoudig.<sup>7,14</sup> Een optimale standaardprofylaxe bestaat (nog) niet. Waarom sommige patiënten POMB hebben en anderen niet, is niet geheel duidelijk.<sup>3</sup> Diverse profylactische POMB-regimes zijn onderzocht.<sup>9,15</sup> Met de best ingestelde profylactische anti-emetische behandeling zal slechts 20% van de patiënten hier resultaat van hebben (NNT van 5). Er zijn dus patiënten die het anti-emetikum profylactisch toegediend krijgen zonder dat zij het daadwerkelijk nodig gehad zouden hebben en een andere groep heeft POMB ondanks de profylactisch toegediende anti-emetica. Droperidol is niet meer beschikbaar. Het kan dus niet worden geadviseerd bij de profylaxe van POMB, hetzelfde geldt voor de behandeling van POMB.

### Aanbeveling

Bij de profylaxe van POMB dienen dexamethason en 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten te worden toegepast. 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten zijn het meest effectief. Het toedienen van meer dan één anti-emetikum is effectiever; de gebalanceerde benadering. Bij meerdere risicofactoren wordt profylaxe geadviseerd.

## 5.2 Therapie

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de therapie van POMB wordt gesteld dat een gebalanceerde therapie succesvoller is dan monotherapie.<sup>1,3,9</sup> Bij de therapie dient bij het niet-succesvol zijn van een medicament snel een ander anti-emetikum te worden toegediend dat werkzaam is op een andere receptor.<sup>2,13</sup> Bij de therapie van POMB worden veelal dezelfde medicamenten gebruikt als bij de profylaxe. Vele onderzoeken wijzen erop dat bij het optreden van POMB waarbij profylactisch geen anti-emetica zijn toegediend een anti-emetisch protocol nuttig is waarin de traditionele anti-emetica worden gegeven, zoals metoclopramide, droperidol en een 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. Wanneer het gewenste anti-emetisch effect niet is bereikt bij of na een dosis droperidol van 2,5mg intraveneus is het beter het niet meer te geven vanwege de grote kans op bijwerkingen, met name sedatie, extrapiramidale verschijnselen en dysphorie.<sup>13</sup>

### Conclusie

Niveau I	Gebalanceerde therapie is succesvoller dan monotherapie bij de behandeling van POMB.
	A1 Kovac 2000 <sup>2</sup> ; Pueyo 1996 <sup>4</sup> ; Sung 1996 <sup>13</sup>

### Overige overwegingen

Vanwege farmaco-economische redenen worden 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten veelal pas na de goedkopere medicamenten als metoclopramide en droperidol gegeven.<sup>1,2,4,7,13</sup>

Uitgebreide onderzoeken naar andere anti-emetica zijn niet verricht. Er worden slechts enkele 'randomized controlled trials' gevonden met alizapride en domperidon.<sup>16,17</sup> Deze RCT's laten geen grotere effectiviteit van deze middelen zien ten opzichte van metoclopramide. Droperidol is niet meer beschikbaar. Een goede aanbeveling voor het gebruik van haloperidol kan niet gegeven worden, want goede RCT's van haloperidol bij POMB zijn niet uitgevoerd. Wanneer protocollen voor POMB worden ontwikkeld binnen het ziekenhuis, zijn de volgende vragen van belang:<sup>2,5</sup>

- Welke patiënten behoren profylactisch anti-emetica te krijgen, of juist niet?
- Welk(e) medicament(en) heeft (hebben) de voorkeur?
- Wanneer moet behandeling van POMB plaatsvinden (therapie) en met welke medicamenten?

Elk ziekenhuis dient binnen de eigen organisatie deze vragen te beantwoorden en keuzes te maken om de behandeling van POMB en de patiënttevredenheid te verbeteren met een goed protocol.<sup>18</sup> Het slagen van een service voor postoperatieve pijnbehandeling is onder andere afhankelijk van een goed protocol voor het behandelen van bijwerkingen. Hierbij is een protocol voor de profylaxe en behandeling van POMB onontbeerlijk.

## Aanbevelingen

Voor de behandeling van POMB worden metoclopramide en 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten geadviseerd. Metoclopramide is het minst effectief. Gebalanceerde anti-emetische therapie is het meest effectief.

N.B.: metoclopramide niet toepassen bij kinderen onder de 30kg.

Het invoeren van een protocol voor POMB, zowel profylactisch als therapeutisch, wordt aangeraden. Een stappenplan voor de toediening van de medicatie is hierbij nodig.

## Literatuur

1. Royal College of Anaesthetists. Raising the standard. London: The Royal College;2000.
2. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-43.
3. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, Jordan CC, Kilpatrick GJ, Twissel DJ, et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996;53(suppl 1):102-9.
4. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, Garcia-Pedrajas F, Saez A. Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1996;83:117-22.
5. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999;83:104-17.
6. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000;90:186-94.
7. Domino KB, Anderzon EA, Polissar NL, Posner LL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anaesth Analg* 1999;88:1370-9.
8. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999;91:109-18.
9. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 1997;314(7087):1088-92.
10. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Brit J Anaesthesia* 1999;83:761-71.
11. Janknegt R, Helmers H, Meijler WJ, Pinckaers JWM, Brouwers JRB. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. Drug selection by means of the soja method. *Ned Tijdschr Anesth* 2000;13:51-6.
12. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qi J, Wender RH. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1998;86:274-82.
13. Sung Y-F. Risks and benefits of drugs used in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drug Safety* 1996;14:181-97.
14. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(1):14-9.
15. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(1):4-13.
16. Stienstra R, Samhan YM, El-Mofty M, Bout LEA de, Bovill JG. Double-blind comparison of alizapride, droperidol and ondansetron in the treatment of post-operative nausea. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:290-4.
17. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Prophylactic oral antiemetics for preventing postoperative nausea and vomiting: granisetron versus domperidone. *Anesth Analg* 1998;87(6):1404-7.
18. Paech MJ, Pavy TJ, Kristensen JH, Wojnar-Horton RE. Postoperative nausea and vomiting: development of a management protocol. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(2):152-5.

# Bijlagen

## Bijlage 1

## Literatuursearch

## Hoofdstuk: Organisatie

Onderwerp	Database	Omschrijving zoekactie
	MEDLINE	Trefwoorden: postoperative pain management, postoperative pain service, acute pain service, multidisciplinary pain management, pain management education, efficacy pain management, pain management education. Publicatiedatum: vanaf 01-01-1997. Trefwoorden: sedation assessment, postoperative pain assessment, pain assessment methods, postoperative opioid. Limitatie: publicatiedatum: vanaf 01-01-1990. Trefwoorden: pain quality, postoperative multidisciplinary quality of care, nursing standards.
	Pubmed	Trefwoorden: postoperative pain assessment, sedation assessment. Veld: title word. Limitatie: all adult 19+ years, human. Publicatiedatum vanaf 01-01-1990. Trefwoorden: acute pain service, postoperative, postoperative opioids, sedation risks. Veld: all. Limitatie: all adult 19+ years. Publicatiedatum: vanaf 01-01-1990. 'related to' op een aantal artikelen.
	Cinahl	Trefwoorden: pain quality, postoperative multidisciplinary quality of care, nursing standards.

**Hoofdstuk: Medicatie**

Onderwerp	Database	Omschrijving zoekactie
Bijwerkingen en contra-indicaties NSAID's: hematologische effecten	Pubmed 1996 t/m 2001	Trefwoorden: blood loss postoperative NSAID, bleeding time postoperative NSAID. Limitatie: randomized controlled trial/practice guideline/review/clinical trial, human. Taal: Engels.
Bijwerkingen en contra-indicaties NSAID's: effecten op de nier	Pubmed 1996 t/m 2001	Trefwoorden: renal function postoperative NSAID. Limitatie: English, randomized controlled trial/practice guideline/review/clinical trial, human.
Tramadol	MEDLINE, PubMed	Trefwoorden: pain, postoperative, analgesics, opioïd, morphine, tramadol. Publicatietype: Review, Meta-Analysis, Practice Guideline en Randomized Controlled Trial. Limitatie: human. Publicatiedatum: 01-01-1992 – 01-12-2000. Taal: Engels.
Buprenorphine	MEDLINE, PubMed	Trefwoorden: pain, postoperative, analgesics, opioïd, morphine, buprenorphine. Publicatietype: Review, Meta-Analysis, Practice Guideline en Randomized Controlled Trial. Limitatie: human. Publicatiedatum: 01-01-1992 – 01-12-2000. Taal: Engels. N.B. opvallend is dat er weinig onderzoek gedaan is naar de postoperatieve pijnbehandeling en effecten van buprenorphine. Relatief veel artikelen komen uit landen waar angst is voor het gebruik van morfine (opiofobie). Wel zijn er veel artikelen over buprenorphine bij het ontwennen c.q. afkicken van drugsverslaafden. De firma vindt de postoperatieve pijnbehandeling d.m.v. buprenorphine zeker geen aandachtspunt meer.
Opioïden	MEDLINE, Pubmed, Cochrane Library	Trefwoorden: Opioids, analgesics, postoperative (analgesia), pain, VAS, morphine, meperidine, methadon, piritramide, nicomorphine, potency, interindividual, individual, variability, effect, dose-respons, placebo, NSAID, paracetamol/acetaminophen, pre-emptive, elderly, monitoring, respiratory depression, hypoxaemia, constipation, pruritus, urine retention, PONV, intravenous, PCA, intramuscular, subcutaneous, transdermal, oral, rectal, intrathecal, intra-articular, peripheral. Publicatietype: meta-analysis, review, randomised controlled trial, practice guideline. Limitatie: human, adults (>19 years). Publicatiedatum: 1 januari 1985-2001. Taal: Engels.
POMB	MEDLINE, PubMed	Trefwoorden: Postoperative Nausea and Vomiting, Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, metoclopramide, droperidol, dexamethasone, prophylaxis, therapy. Publicatietypes: Review, Meta-Analysis, Practice Guideline en Randomized Controlled Trial. Limitatie: Publicatiedatum: 1 januari 1995 – 1 december 2000. Taal: Engels. Als boven naar Haloperidol: enkele 'case reports' bij palliatieve zorg en chemotherapie; niet-postoperatief. Als boven naar domperidon en alizapride. Alleen enkele kleine RCT's gevonden, geen reviews. Belangrijkste zijn vermeld in referenties.

**Hoofdstuk: Epidurale pijnbehandeling**

Epidurale pijnbehandeling (+ indicatie)	PubMed, MEDLINE, Embase	Trefwoorden: epidural analgesia (anesthesia, anaesthesia) and review. Trefwoorden: epidural analgesia (anesthesia, anaesthesia) and (postoperative) outcome. Trefwoorden: epidural analgesia (anesthesia, anaesthesia) and (contra)indications.
Epidurale medicatie	MEDLINE, Pubmed	Trefwoorden: postoperative pain and epidural, analgesia, local anesthetics, opioids, clonidine and epidural, ketamine and epidural adrenaline and epidural. Publicatietype: review, meta-analysis, randomised controlled trial, trial.
PCEA (en PCA)	MEDLINE, Pubmed, Silverplatter Embase Anesthesiology, The Cochrane Library	Trefwoorden: PCA, epidural, regional, postoperative, pain, analgesia, opioids. Publicatietype: review, meta analysis, randomized controlled trials. Limitatie: Human studies. Publicatiedatum: 1960 – maart 2001. Taal: Engels.

**Hoofdstuk: Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen**

Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen	Cochrane library, MEDLINE, Pubmed	jan 1990 – juni 2001.
	Tijdschriften	Een search in alle Paediatric Anaesthesia en Pediatrics 1980 – juni 2001.

## Bijlage 2

## Terminologie en afkortingen

CEA	Continue Epidurale Analgesie
CRS	Categorical Rating Scale
Gebalanceerde pijnbehandeling	combinatie van analgetica met verschillende werkingsmechanismen.
Georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling	geheel van beleid, implementatie, uitvoering en evaluatie van postoperatieve pijnbehandeling
Multimodale postoperatieve pijnbehandeling	zorg die integraal gericht is op de postoperatieve pathofysiologie. Dat betekent behalve pijnbehandeling ook aandacht voor voeding, slaap, mobilisatie et cetera
NMDA	N-methyl-D-aspartaat
NNH	Number Needed to Harm, het aantal patiënten dat met de interventie behandeld dient te worden om één ongewenste gebeurtenis minder te bereiken dan met de referentiebehandeling verkregen zou worden*
NNT	Number Needed to Treat, het aantal patiënten dat met de interventie behandeld dient te worden om één gewenste gebeurtenis meer te bereiken dan met de referentiebehandeling verkregen zou worden*
NRS	Numerical Rating Scale, ook wel Verbal Numerical Rating Scale genoemd.
PCEA	Patient Controlled Epidural Analgesia
PCIA	Patient Controlled Intravenous Anagesia
POMB	Post Operatieve Misselijkheid en Braken

RCT

Randomised Controlled Trial, onderzoek waarin het effect van een interventie wordt vergeleken met dat van een controle-interventie en waarbij aselechte toewijzing (zgn. randomisatie) van patiënten aan de interventie- en controlegroep wordt toegepast\*

VAS

Visual Analogue Scale

\* Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in de evidence-based medicine. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 2000.

## Bijlage 3

## Genoemde medicatie

Generieke naam	Merknaam of synoniem
acetylsalicylzuur	Alka-Seltzer® Aspégic® Aspirine® Aspro® Coldrex® (combinatiepreparaat)
alizapride	Litican®
azapropazon	Prolixan®
bupivacaïne	Chirocaïne® Marcaine®
buprenorfine	Temgesic®
butorfanol	Stadol®
celecoxib	Celebrex®
clonidine	Catapresan® Dixarit®
codeïne	
dexamethason	Decadron® Oradexon®
dextropropoxyfeen	Depronal®
diclofenac	Arthrotec® (combinatiepreparaat) Cataflam® Voltaren®
domperidon	Gastrocure® Motilium®
dehydrobenzperidol	Droperidol®
epinefrine	Adrenaline® EpiPen®
fenobarbital	
fentanyl	Durogesic®
fenytoïne	Diphantoïne® Diphantoïne Z® Epanutin®

Generieke naam	Merknaam of synoniem
gentamicine	Garacol® Garamycin® Palacos® Septopal® Kytril®
granisetron	Kytril®
haloperidol	Haldol®
ibuprofen	Advil® Brufen® Femapirin® Ibosure® Nurofen® Zafen®
indometacine	Dometin® Indocid® Indometacine Capsules/Zetpillen®
ketamine	Ketalar® Ketanest-S®
keterolac	
ketoprofen	Ketoprofen Capsules/Tabletten® Orudis® Oscorel®
levobupivacaïne	
lidocaïne	Xylocaine gel®
meloxicam	Movicox®
mepivacaïne	Scandicaïne®
methadon	Pinadone® Symoron®
metoclopramide	Primperan®
midazolam	Dormicum®
morfine	MS Contin® Sevredol®
nabumeton	Mebutan®
naloxon	Narcan®
naproxen	Aleve® Femex® Naprocoat® Naprosyne® Naprovite® Nycopren®

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam of synoniem</b>
neostigmine	Prostigmin <sup>®</sup>
nicomorfine	Vilan <sup>®</sup>
ondansetron	Zofran <sup>®</sup>
paracetamol	Momentum <sup>®</sup> Kinderfinimal <sup>®</sup> Panadol <sup>®</sup> Sinaspriil Paracetamol <sup>®</sup>
parecoxib	Dynastat <sup>®</sup>
pethidine	Meperidine <sup>®</sup>
piritramide	Dipidolor <sup>®</sup>
piroxicam	Brexine <sup>®</sup> Feldene <sup>®</sup>
prilocaine	Citanest <sup>®</sup>
promethazine	Phenergan <sup>®</sup>
propofol	Diprivan <sup>®</sup>
rifampicine	Rifadin <sup>®</sup> Rimactan <sup>®</sup>
rofecoxib	Vioxx <sup>®</sup>
ropivacaine	Naropin <sup>®</sup>
sufentanil	Sufenta <sup>®</sup>
suldinac	Clinoril <sup>®</sup>
tenoxicam	Tilcotil <sup>®</sup>
tramadol	Tramagetic <sup>®</sup> Tramal <sup>®</sup>
tropisetron	Novaban <sup>®</sup>



