



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Postoperatieve pijn

Inhoudsopgave

Postoperatieve pijn	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - postoperatieve pijn	5
Volwassenen	10
Beleid, implementatie en uitvoering van postoperatieve zorg	11
Multidisciplinaire samenwerking	16
Afspraken	18
Scholing van professionals en patiënten	20
Standaard postoperatieve pijnbehandeling	22
Opioïden	24
Pijnservices	27
Transitionele pijn service	34
Pijndiagnostiek	46
Pijndiagnostiek	47
Frequentie en duur van pijndiagnostiek	58
Niet-medicamenteuze interventies	61
Epidurale pijnbehandelingen postoperatief	75
Uitkomsten en complicaties bij epidurale pijnbehandeling postoperatief	79
Contra-indicaties bij epidurale pijnbehandeling postoperatief	88
Buikwandblokken	95
Frequentie en duur van pijndiagnostiek	109
Borstwandblokken bij mammachirurgie	110
Intrathoracaal borstwandblokken	141
Continue wond infusie voor abdominale ingrepen	164
Cryoanalgesie	181
Medicamenteuze interventies	194
Paracetamol bij postoperatieve pijnbehandeling	195
Paracetamol bij obesitas	199

Dipyrone (metamizol) bij postoperatieve pijnbehandeling	204
Non-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) bij postoperatieve pijnbehandeling	207
Dexamethason	218
Gabapentinoïden	238
Ketamine	248
Magnesium	258
Methadon	270
Esmolol	281
Clonidine	295
Dexmedetomidine	305
Lidocaïne	317
Opioidsparende Anesthesie bij obesitas – Postoperatief	350
Multimodale pijnbehandeling	355
Meerwaarde van een combinatie van middelen	356
Organisatie van multimodale pijnbehandeling	370
Kinderen	374
Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen	375
Organisatie van zorg	376
Pijnbeoordeling bij kinderen postoperatieve bij pijnbehandeling	382
Technieken bij thorax ingrepen (kinderen)	391
Epidurale analgesie bij thoraxchirurgie	392
Locoregionale blokken bij thoraxchirurgie	400
Technieken bij abdominale ingrepen (kinderen)	414
Epidurale analgesie bij abdominale chirurgie	415
Ilioinguinaal blok	428
Continue wondkatheter infusie met lokaal anesthetica bij abdominale chirurgie	437
Technieken bij orthopedische ingrepen (kinderen)	448
Epidurale analgesie bij orthopedische ingrepen	449
Lokaal anesthetica infiltratie bij orthopedische ingrepen	458

Medicamenteuze interventies (kinderen)	465
Paracetamol bij postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen	466
NSAIDs Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen	478
Tramadol	490
Opioiden als postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen	511
Oxycodone als postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen	521
Esketamine	529
Clonidine	546
Clonidine als additivum aan lokaal anestheticum	559
Gabapentine	585
Methadon	600
Lidocaïne	608
COX-2 remmers	616
Metamizol	623
Monitoring bij opioïdengebruik	629

Startpagina – postoperatieve pijn

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met postoperatieve pijn. In richtlijnmodules postoperatieve pijn voor volwassenen (2023) komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Beleid, implementatie en uitvoering van postoperatieve zorg
- Transitionele pijn service
- Pijndiagnostiek
- Niet-medicamenteuze interventies
- Epidurale pijnbehandeling
- Buikwandblokken
- Borstwandblokken
- Continue wond infusie
- Cryoanalgesie
- Medicamenteuze interventies
- Multimodale pijnbehandeling

In de herziening van de modules over postoperatieve pijn voor kinderen (2024) komen de volgende onderwerpen aan de orde ten aanzien van de behandeling van kinderen van 0 tot 18 jaar:

- Organisatie van zorg
- Epidurale analgesie
- Locoregionale blokken
- Buikwandblokken
- Continue wondkatheter infusie met lokaal anesthetica
- Lokaal anesthetica infiltratie orthopedische ingrepen
- Monitoring bij gebruik van opiaten
- Medicamenteuze interventies

In de aanbevelingen van de richtlijn is uitgegaan van het klinisch uitgangspunt, namelijk de gecombineerde uitkomst van reductie in postoperatieve pijn én opioïdenreductie. In de modules worden de multimodale componenten als aparte interventies beschreven, echter de klinische vraag is naar de effectiviteit als bouwsteen van een multimodale werkwijze. Dit staat beschreven in de laatste overkoepelende module van deze richtlijn.

Een aantal modules uit de richtlijn uit 2013 zijn door de werkgroep behouden en zullen volgens modulair onderhoud in het cluster perioperatief proces frequent worden beoordeeld op de geldigheid van de aanbeveling. In de verantwoording staat aangegeven per module wat de herbeoordelingsdatum is. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten en kinderen met postoperatieve pijn.

Voor patiënten

Postoperatieve pijn is acute pijn ten gevolge van een operatie. Pijn wordt gedefinieerd door de International Association for the Study of Pain (IASP) als 'een onaangename sensorische en emotionele ervaring geassocieerd met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of beschreven in termen van dergelijke schade.'

Zorg voor en na operaties

Ik heb misschien een heel sterke pijnstiller nodig na mijn operatie

Ik krijg sterke pijnstillers

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. De richtlijnmodules voor volwassenen zijn opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de anesthesiologen, ziekenhuisapothekers, verpleegkundigen, orthopeden en thoraxchirurgen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Pijnpatiënten naar één stem.

De richtlijnmodules voor kinderen zijn opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de anesthesiologen, ziekenhuisapothekers, verpleegkundigen, orthopeden en chirurgen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Stichting Kind & Ziekenhuis.

Onderhoudsplan

Modules volwassenen	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in	Geplande herbeoordeling	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina	2023	2023	n.v.t.	Update
2. Beleid, implementatie en uitvoering van postoperatieve zorg	2023	2023	5 jaar	Update
3. Transitionele pijn service	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
4. Pijndiagnostiek	2023	2023	5 jaar	N.v.t
4.1 Pijndiagnostiek	2023	2023	5 jaar	Update
4.2 Frequentie en duur van pijndiagnostiek	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
5. Niet-medicamenteuze interventies	2023	2023	5 jaar	Update
6. Epidurale pijnbehandeling	2013	2023	5 jaar	N.v.t
6.1 Complicaties epidurale pijnbehandeling	2013	2023	5 jaar	N.v.t

6.2 Contra-indicaties epidurale pijnbehandeling	2013	2023	5 jaar	N.v.t
7. Buikwandblokken	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
8. Borstwandblokken	2013	2023	5 jaar	N.v.t
8.1 Borstwandblokken - mammachirurgie	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
8.2. Borstwandblokken - thoraxchirurgie	2023	2023	5 jaar ¹	Update
9. Continue wond infusie voor abdominale ingrepen	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
10. Cryoanalgesie	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
11. Medicamenteuze interventies	2023	2023	5 jaar	N.v.t
11.1 Paracetamol	2013	2023	5 jaar	N.v.t
11.2 Dipyron (metamizol)	2013	2023	5 jaar	N.v.t
11.3 NSAIDs	2013	2023	1 jaar ²	N.v.t
11.4 Dexamethason	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
11.5 Gabapentinoïden	2023	2023	5 jaar	Update
11.6 Ketamine	2023	2023	5 jaar	Update
11.7 Magnesium	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
11.8 Methadon	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
11.9 Esmolol	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
11.10 Clonidine	2023	2023	5 jaar	Update
11.11 Dexmedetomidine	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
11.12 Lidocaïne	2023	2023	5 jaar	Nieuwe module
12. Multimodale pijnbestrijding	2023	2023	5 jaar	Update
12.1 Meerwaarde van een combinatie van middelen	2023	2023	5 jaar	Update
12. Organisatie van multimodale pijnbehandeling	2023	2023	5 jaar	Update

¹ Er zijn twee Nederlandse lopende trials die mogelijk van belang zijn voor toekomstige herzieningen van dit onderwerp: PEPMEN trial ("Paravertebral catheter versus Epidural analgesia in Minimally Invasive Esophageal Resection: a randomised controlled multicenter trial") en de OPtriAL ("Optimale postoperatieve pijnbestrijding na thoracoscopische longresectie". In beiden onderzoeken wordt het paravertebraal intra-operatief door de operateur ingebracht aan het begin van chirurgische procedure.

² Addendum: De orale toedieningsvorm is sinds 2021 geregistreerd (zelfde dosering).

Modules (richtlijn kinderen 2024)	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in	Geplande herbeoordeling	Wijzigingen meest recente versie
13. Organisatie van zorg (kinderen)	2024	2024	5 jaar	Update
14. Technieken bij thorax ingrepen (kinderen)	2024	2024	5 jaar	N.v.t.
14.1 Epidurale analgesie	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
14.2 Locoregionale blokken	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
15. Technieken bij abdominale ingrepen (kinderen)	2024	2024	5 jaar	N.v.t.
15.1 Epidurale analgesie	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
15.2 Buikwandblokken	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
15.3 Continue wondkatheter infusie met lokaal anesthetica	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
16. Technieken bij orthopedische ingrepen (kinderen)	2024	2024	5 jaar	N.v.t.
16.1 Epidurale analgesie	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
16.2 Lokaal anesthetica infiltratie in de wond	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
17. Medicamenteuze interventies (kinderen)	2024	2024	5 jaar	N.v.t.
17. 1 Paracetamol	2013	2024	5 jaar	N.v.t.
17.2 NSAIDs	2013	2024	5 jaar	N.v.t.
17.3 Tramadol	2024	2024	5 jaar	Update (van 13.6)
17.4 Opioïden	2013	2024	5 jaar	N.v.t.
17.5 Oxycodone	2013	2024	5 jaar	N.v.t.
17.6 Ketamine	2024	2024	5 jaar	Update (van 13.9)
17.7 Clonidine IV	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
17.8 Clonidine als additivum aan lokaal anestheticum	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
17.9 Gabapentine	2024	2024	5 jaar	Update (van 13.10)
17.10 Methadon	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
17.11 Lidocaïne	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
17.12 Cox-2 remmers	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module

17.13 Metamizol	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
18. Monitoring bij gebruik van opioïden (kinderen)	2024	2024	5 jaar	Nieuwe module
19. Locoregionale xxx	2013	2024		Is vervangen door module PSA-kind
19.1 Locoregionale pijnbehandeling postop	2013	2024		Is vervangen door module(s) richtlijn pijnmeting en behandeling bij kinderen
19.2 Rapydan	2013	2024		Is vervangen door module PSA-kind
19.3 Locoregionale analgesie	2013	2024		Is vervangen door nieuwe modules over locoregionale technieken
20. Pijnbeoordeling van kinderen	2013	2024		Vervangen door module(s) richtlijn pijnmeting en behandeling bij kinderen à verwijzingen of modules dubbel publiceren
21. Pijnpreventie bij kinderen	2013	2024		Intrekken

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Volwassenen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Beleid, implementatie en uitvoering van postoperatieve zorg

In deze module 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 beschreven. Het bestaan van continue afstemming tussen deze drie niveaus van de organisatie is de belangrijkste voorwaarde voor succes.

In de onderbouwing is het wetenschappelijk bewijs beschreven, veelal gebaseerd op vergelijkend onderzoek. Inherent aan de materie zijn er veel factoren, niet altijd even meetbaar, die een invloed hebben op de uitkomst van de onderzoeken. Dit komt tot uiting in de mate van bewijskracht. Desondanks zijn er aanbevelingen gedaan mede op basis van meningen van deskundigen met erkende expertise.

Deze module bevat de volgende submodules:

- Submodule 1 Multidisciplinaire samenwerking
- Submodule 2 Afspraken bij postoperatieve pijn
- Submodule 3 Scholing van professionals en patiënten
- Submodule 4 Standaard postoperatieve pijnbehandeling (WHO pijnladder)
- Submodule 5 Opioïden
- Submodule 6 Pijnservices

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aubrun, F., Langeron, O., Quesnel, C., Coriat, P., & Riou, B. (2003a). Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*, 98 (6), 1415-21.
- Aubrun, F., Paqueron, X., Langeron, O., Coriat, P., & Riou, B. (2003b). What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit? *Eur J Anaesthesiol*, 20 (9), 745-9.
- Bardiau, F.M., Braeckman, M.M., Seidel, L., Albert, A., & Boogaerts, J.G. (1999). Effectiveness of an acute pain service inception in a general hospital. *J Clin Anesth*, 11 (7), 583-9.
- Bardiau, F.M., Taviaux, N.F., Albert, A., Boogaerts, J.G., & Stadler, M. (2003). An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg*, 96 (1), 179-85.
- Bedene A, Lijfering WM, Niesters M, et al. Opioid Prescription Patterns and Risk Factors Associated With Opioid Use in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910223. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10223
- Berkel AEM, Bongers BC, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh FHC, Eijsvogel MMM, Wymenga ANM, Bigirwamungu-Bargeman M, van der Palen J, van Det MJ, van Meeteren NLU, Klaase JM; Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial; *Ann Surg*. 2021 Jan 11.
- Blau, W.S., Dalton, J.A., & Lindley, C. (1999). Organization of hospital-based acute pain management programs. *South Med J*, 92 (5), 465-71.
- Breivik, E.K., Bjornsson, G.A., & Skovlund, E. (2000). A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*, 16 (1), 22-8.

- Breivik, H. (2002). How to implement an acute pain service. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 16 (4), 527-47.
- Brodner, G., Mertes, N. Buerkle, H., Marcus, M.A., & Aken, H. van (2000). Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.*, 17 (9), 566-75.
- Brown, D. (2004). A literature review exploring how healthcare professionals contribute to the assessment and control of postoperative pain in older people. *J Clin Nurs*, 13 (6B), 74-90.
- Carlson, C.L. (2009). Use of three evidence-based postoperative pain assessment practices by registered nurses. *Pain Manag Nurs*, 10 (4), 174-87.
- Chanques, G., Jaber, S., Barbotte, E., Violet, S., Sebbane, M., Perrigault, P.F., Eledjam, J.J. (2006). Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 34 (6), 1691-9.
- Chen, H.H., Yeh, M.L., & Yang, H.J. (2005). Testing the impact of a multimedia video CD of patient-controlled analgesia on pain knowledge and pain relief in patients receiving surgery. *Int J Med Inform*, 74 (6), 437-45.
- Counsell, D.J. (2001). The acute pain service: a model for outreach critical care. *Anaesthesia*, 56 (10), 925-6.
- Counsell D, Macintyre PE & Breivik H (2008) Organisation and role of acute pain services. In: *Clinical Pain Management: practice and procedures* edn. Breivik H, Campbell WI and Nicholas MK (eds). London, Hodder Arnold.
- Dalton, J.A., Blau, W., Lindley, C., Carlson, J., Youngblood, R., & Greer, S.M. (1999). Changing acute pain management to improve patient outcomes: an educational approach. *J Pain Symptom Manage*, 17 (4), 277-87.
- Dalton, J.A., Carlson, J., Blau, W., Lindley, C., Greer, S.M., & Youngblood, R. (2001). Documentation of pain assessment and treatment: how are we doing? *Pain Manag Nurs*, 2 (2), 54-64.
- Dihle, A., Bjolseth, G., & Helseth, S. (2006). The gap between saying and doing in postoperative pain management. *J Clin Nurs*, 15 (4), 469-79.
- Dijk, J.F. van, Wijck, A.J. van, Kappen, T.H., Peelen, L.M., Kalkman, C.J., & Schuurmans, M.J. (2011). Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*, 49 (1), 65-71.
- Enqvist, B., & Fischer, K. (1997). Preoperative hypnotic techniques reduce consumption of analgesics after surgical removal of third mandibular molars: a brief communication. *Int J Clin Exp Hypn*, 45 (2), 102-8.
- Flaherty, S.A. (1996). Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J*, 64 (2), 133-40.
- Fuchs-Lacelle, S. & Hadjistavropoulos, T. (2004). Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs*, 5 (1), 37-49.
- Gélinas, C., Fillion, L., Puntillo, K.A., Viens, C., & Fortier, M. (2006). Montreal, Quebec., Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care.*, 15 (4), 420-7.
- Gould, T.H., Crosby, D.L., Harmer, M., Lloyd, S.M., Lunn, J.N., Rees, G.A., Webster, J.A. (1992). Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *Bmj*, 305 (6863), 1187-93.
- Guardini, I., Talamini, R., Lirutti, M., & Palese, A. (2008). The effectiveness of continuing education in postoperative pain management: results from a follow-up study. *J Contin Educ Nurs*, 39 (6), 281-8.
- Halpin, L.S., Speir, A.M., CapoBianco, P., & Barnett, S.D. (2002). Guided imagery in cardiac surgery. *Outcomes Manag*, 6 (3), 132-7.
- Harmer, M., & Davies, K.A. (1998). The effect of education, assessment and a standardised prescription on postoperative pain management. The value of clinical audit in the establishment of acute pain services. *Anaesthesia*, 53 (5), 424-30.
- Hawkins, R., & Price, K. (1993). The effects of an education video on patients' requests for postoperative pain relief. *Aust J Adv Nurs*, 10 (4), 32-40.
- Herk, R. van, Boerlage, A., Dijk, M. van, Baar, F.P.M., Tibboel, D., & Wit, R. de (2009a). Pain management in Dutch nursing homes leaves much to be desired. *Pain Management Nursing*, 10 (1), 32-9.
- Herk, R. van, Dijk, M. van, Wit, R. de, Baar, F.P.M., Tibboel, D., & Duivenvoorden, H.J. (2009b). The Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS): its dimensional structure and psychometric properties. *Journal of Pain Management*, 1 (4), 357-66.
- Horbury, C., Henderson, A., & Bromley, B. (2005). Influences of patient behavior on clinical nurses' pain assessment: implications for continuing education. *J Contin Educ Nurs*, 36 (1), 18-24; quiz 46-7.
- Hullett, B., Chambers, N., Preuss, J., Zamudio, I., Lange, J., Pascoe, E., & Ledowski, T. (2009). Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anesthesiology*, 111 (3), 513-7.
- Idvall, E., Hamrin, E., Sjöström, B., & Unosson, M. (2002). Patient and nurse assessment of quality of care in postoperative pain

management. *Qual Saf Health Care*, 11 (4), 327-34.

Ingadottir B, Thylén I, Ulin K, Jaarsma T. Patients are expecting to learn more: A longitudinal study of patients with heart failure undergoing device implantation. *Patient education and counseling*. 2020/07/01/ 2020;103(7):1382-1389.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.02.023>

Jain, S., & Datta, S. (1997). Postoperative pain management. *Chest Surg Clin N Am*, 7 (4), 773-99.

Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2002). Postsurgical pain outcome assessment. *Pain*, 99 (1-2), 101-9.

Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*, 4 (7), 407-14.

Jüngen, I.J.D., & Sesink, E.M. (1994). Consensusbijeenkomst verpleegkunde bij pijn: resultaat van de tweede verpleegkundige consensusbijeenkomst. Utrecht: CBO.

Karanikolas, M. & Swarm, R.A. (2000). Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin North America*, 18 (3), 575-99.

Kastanias, P., Denny, K., Robinson, S., Sabo, K., & Snaith, K. (2009). What do adult surgical patients really want to know about pain and pain management? *Pain Manag Nurs*, 10 (1), 22-31.

Katz, J., & Melzack, R. (1999). Measurement of pain. *Surg Clin North Am*, 79 (2), 231-52.

Kehlet, H. (1999). Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am*, 79 (2), 431-43.

Kehlet, H. (2004). Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg*, 389 (4), 244-9.

Ladha, K. S., Patorno, E., Huybrechts, K. F., Liu, J., Rathmell, J. P., & Bateman, B. T. (2016). Variations in the use of perioperative multimodal analgesic therapy. *Anesthesiology*, 124(4), 837-845.

Laurion, S., & Fetzer, S.J. (2003). The effect of two nursing interventions on the postoperative outcomes of gynecologic laparoscopic patients. *J Perianesth Nurs*, 18 (4), 254-61.

Ledowski, T., Bromilow, J., Wu, J., Paech, M.J., Storm, H., & Schug, S.A. (2007). The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia*, 62 (10), 989-93.

Lee A., Chan, S.K., Chen, P.P., Gin, T., Lau, A.S., & Chiu, C.H. (2010). The costs and benefits of extending the role of the acute pain service on clinical outcomes after major elective surgery. *Anesth Analg*, 111 (4), 841-4.

Lee, A., Chan, S., Chen, P.P., Gin, T., & Lau, A.S. (2007a). Economic evaluations of acute pain service programs: a systematic review. *Clin J Pain*, 23 (8), 726-33.

Li, D., Puntillo, K., & Miaskowski, C. (2008). A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *The Journal of Pain*, 9 (1), 2-10.

Mackintosh, C., & Bowles, S. (1997). Evaluation of a nurse-led acute pain service. Can clinical nurse specialists make a difference? *J Adv Nurs*, 25 (1), 30-7.

Mackintosh, C., & Bowles, S. (2000). The effect of an acute pain service on nurses' knowledge and beliefs about post-operative pain. *J Clin Nurs*, 9 (1), 119-26.

Macintyre PE & Schug SA (2007) *Acute pain management: a practical guide*. London, Elsevier

Macintyre PE & Scott DA (2009) *Acute pain management and acute pain services*. In: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine edn. Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT and Bridenbaugh PO (eds). Philadelphia, Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins

Marco, C.A., Plewa, M.C., Buderer, N., Hymel, G., & Cooper, J. (2006a). Self-reported pain scores in the emergency department: lack of association with vital signs. *Acad Emerg Med*, 13 (9), 974-9.

Marco, C.A., Marco, A.P., Plewa, M.C., Buderer, N., Bowles, J., & Lee, J. (2006b). The verbal numeric pain scale: effects of patient education on self-reports of pain. *Acad Emerg Med*, 13 (8), 853-9.

McDonnell, A., Nicholl, J., & Read, S.M. (2003a). Acute pain teams and the management of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*, 41 (3), 261-73.

McDonnell, A., Nicholl, J., & Read, S.M. (2003b). Acute Pain Teams in England: current provision and their role in postoperative pain management. *J Clin Nurs*, 12 (3), 387-93.

Miaskowski, C., Crews, J., Ready, L.B., Paul, S.M., & Ginsberg, B. (1999). Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain*, 80 (1-2), 23-9.

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma.

www.vmszorg.nl/.

- Nir, R.R., Sinai, A., Raz, E., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2010). Pain assessment by continuous EEG: association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain Res*, 1344, 77-86.
- Nisbet, A.T., & Mooney-Cotter, F. (2009). Comparison of selected sedation scales for reporting opioid-induced sedation assessment. *Pain Manag Nurs*, 10 (3), 154-64.
- Nispen tot Pannerden, S.C. van, Candel, M.J., Zwakhalen, S.M., Hamers, J.P., Curfs, L.M., & Berger, M.P. (2009). An item response theory-based assessment of the pain assessment checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC). *J Pain*, 10 (8), 844-53.
- Offodile, A. C., Gu, C., Boukovalas, S., Coroneos, C. J., Chatterjee, A., Largo, R. D., & Butler, C. (2019). Enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways in breast reconstruction: systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast cancer research and treatment*, 173(1), 65-77.
- Payen, J.F., Bru, O., Bosson, J.L., Lagrasta, A., Novel, E., Deschaux, I., Lavagne, P., & Jacquot, C. (2001). Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*, 29 (12), 2258-63.
- Peters, C.L., Shirley, B., & Erickson, J. (2006). The effect of a new multimodal perioperative anesthetic regimen on postoperative pain, side effects, rehabilitation, and length of hospital stay after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*, 21 (2), 132-8.
- Popping, D.M., Zahn, P.K., Aken, H.K. van, Dasch, B., Boche, R., & Pogatzki-Zahn, E.M. (2008). Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*, 101 (6), 832-40.
- Powell, A.E., Davies, H.T., Bannister, J., & Macrae, W.A. (2009a). Challenge of improving postoperative pain management: case studies of three acute pain services in the UK National Health Service. *Br J Anaesth*, 102 (6), 824-31.
- Powell, A.E., Davies, H.T., Bannister, J., & Macrae, W.A. (2009b). Understanding the challenges of service change - learning from acute pain services in the UK. *J R Soc Med*, 102 (2), 62-8.
- Ravaud, P., Keita, H., Porcher, R., Durand-Stocco, C., Desmonts, J.M., & Mantz, J. (2004). Randomized clinical trial to assess the effect of an educational programme designed to improve nurses' assessment and recording of postoperative pain. *Br J Surg*, 91 (6), 692-8.
- Rawal, N. (2005). Organization, function, and implementation of acute pain service. *Anesthesiol Clin North America*, 23 (1), 211-25.
- Rawal, N. (1994). Postoperative pain and its management. *Ann Acad Med Singapore*, 23 (6), 56-64.
- Rawal, N. (1999). 10 years of acute pain services--achievements and challenges. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 24 (1), 68-73, .
- Rawal, N., Allvin, R. (1998). Acute pain services in Europe: a 17-nation survey of 105 hospitals. The EuroPain Acute Pain Working Party. *European Journal of Anaesthesiology*, 15 (3), 354-63, .
- Renzi, C., Peticca, L., & Pescatori, M. (2000). The use of relaxation techniques in the perioperative management of proctological patients: preliminary results. *Int J Colorectal Dis*, 15 (5-6), 313-6.
- Rond, M.E.J. de, Wit, R. de, Dam, F.S. van, Campen, B.T. van, Hartog, Y.M. den, & Klievink, R.M. (2000). A pain monitoring program for nurses: effects on nurses' pain knowledge and attitude. *J Pain Symptom manage*, 19 (6), 457-67.
- Rosenberg, J., & Kehlet, H. (1999). Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res*, 31 (2), 133-7.
- Salomaki, T.E., Hokajärvi, T.M., Ranta, P., & Alahuhta, S. (2000). Improving the quality of postoperative pain relief. *Eur J Pain*, 4 (4), 367-72.
- Sartain, J.B., & Barry, J.J. (1999). The impact of an acute pain service on postoperative pain management. *Anaesth Intensive Care*, 27 (4), 375-80.
- Schulte-Tamburen, A.M., Scheier, J., Briegel, J., Schwender, D., & Peter, K. (1999). Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med*, 25 (4), 377-82.
- Sendelbach, S.E., Halm, M.A., Doran, K.A., Miller, E.H., & Gaillard, P. (2006). Effects of music therapy on physiological and psychological outcomes for patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiovasc Nurs*, 21 (3), 194-200.
- Shapiro, A., Zohar, E., Kantor, M., Memrod, J., & Fredman, B. (2004). Establishing a nurse-based, anesthesiologist-supervised inpatient acute pain service: experience of 4,617 patients. *J Clin Anesth*, 16 (6), 415-20.

- Sjoling, M., Nordahl, G., Olofsson, N., & Asplund, K. (2003). The impact of preoperative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. *Patient Educ Couns*, 51 (2), 169-76.
- Srikandarajah, S., & Gilron, I. (2011). Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: A fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*, 152 (8), 1734-1739.
- Stadler, M., Schlander, M., Braeckman, M., Nguyen, T., & Boogaerts, J.G. (2004). A cost-utility and cost-effectiveness analysis of an acute pain service. *J Clin Anesth*, 16 (3), 159-67.
- Story, D.A., Shelton, A.C., Poustie, S.J., Colin-Thome, N.J., McIntyre, R.E., & McNicol, P.L. (2006). Effect of an anaesthesia department led critical care outreach and acute pain service on postoperative serious adverse events. *Anaesthesia*, 61 (1), 24-8.
- Tighe, S.Q., Bie, J.A., Nelson, R.A., & Skues, M.A. (1998). The acute pain service: effective or expensive care? *Anaesthesia*, 53 (4), 397-403.
- Tsui, S.L., Irwin, M.G., Wong, C.M., Fung, S.K., Hui, T.W., Ng, K.F., O'Reagan, A.M. (1997). An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia*, 52 (11), 1042-7.
- Warden, V., Hurley, A.C., & Volicer, L. (2003). Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*, 4 (1), 9-15.
- Werner, M.U., S holm, L., Rotb ll-Nielsen, P., & Kehlet, H. (2002). Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg*, 95 (5), 1361-72.
- Wilder-Smith, C.H., & Schuler, L. (1992). Postoperative analgesia: pain by choice? The influence of patient attitudes and patient education. *Pain*, 50 (3), 257-62.
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*, 14 (7), 798-804.
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Granot, M., Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 14 (4), 339
- Young, J., Siffleet, J., Nikoletti, S., Shaw, T. (2006). Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs*, 22 (1), 32-9.
- Zwakhlen, S.M., Hamers, J.P., & Berger, M.P. (2007). Improving the clinical usefulness of a behavioural pain scale for older people with dementia. *J Adv Nurs*, 58 (5), 493-502.

Multidisciplinaire samenwerking

Uitgangsvraag

Op welke wijze kan multidisciplinaire samenwerking voor patiënten met postoperatieve pijn worden geborgd?

Aanbeveling

De verpleegkundige heeft bij het identificeren en behandelen van patiënten met postoperatieve pijn een centrale rol. Dit gebeurt in afstemming en onder supervisie van de hoofdbehandelaar en in het kader van de pijnservice onder supervisie van de anesthesioloog.

Leg lokaal vast en evalueer duidelijke taakverantwoordelijkheden en bevoegdheden binnen de gemeenschappelijke multidisciplinaire verantwoordelijkheid over de uitvoer van de postoperatieve pijnbehandeling.

Overwegingen

Een groot aantal disciplines kan bij het identificeren en behandelen van patiënten met postoperatieve pijn een rol spelen maar de verpleegkundige, de snijdend specialist en de anesthesioloog zijn cruciaal zowel voor het beleidsmatige deel, de implementatie als de uitvoering van deze zorg. Bij de ontwikkeling van postoperatieve pijnbehandeling zoals dat vooral in Europa gebeurt, staat de verpleegkundige centraal in de organisatie, zowel bij de opzet, het onderhoud als bij de uitvoering van de pijnbehandeling. Naast de hoofdbehandelaar, heeft de anesthesioloog hier, als deskundige, de rol van supervisor (Rawal, 1994 en 1999; Karanikolas; Breivik, 2002; Bardiau, 2003). Deze vorm van zorg is gericht op de gehele postoperatieve patiëntenpopulatie en zou eenvoudiger en goedkoper zijn per patiënt (Rawal, 2005; Breivik, 2002). Dit betekent dat iedere verpleegkundige die patiënten met pijn verpleegt de basiskennis van pijnbehandeling moet beheersen.

In Nederland is met de komst van de georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling en de acute pijn service (APS) de laatste tien jaar een inhaalslag gemaakt die met name een boost heeft gekregen door het aansluiten bij het VMS Veiligheidsprogramma van bijna alle ziekenhuizen. In dit verband wordt, in de literatuur, de aanwezigheid van een speciaal opgeleide pijnverpleegkundige (Acute Pain Nurse) of pijnconsulent met verantwoordelijkheid voor het multidisciplinaire implementatietraject, maar ook als link tussen de verschillende disciplines bij de uitvoering, herhaaldelijk benadrukt (Sartain; Mackintosh, 1997; Powell, 2009b; Rawal, 2005). Overigens wordt in Nederland deze rol ook wel bekleed door een speciaal daartoe opgeleide anesthesiemedewerker.

In dit verband kan waar verpleegkundige staat dus ook anesthesiemedewerker worden gelezen. Ook is in de Nederlandse situatie de Verpleegkundig Specialist en Physician Assistant in een zelfstandige rol in samenwerking met de anesthesioloog/pijnarts benoemd.

Verder is het effect van minder morbiditeit, een lagere mortaliteit en een kortere ligduur als gevolg van een goede postoperatieve pijnbehandeling mede afhankelijk van heldere ontslagcriteria en bestaande programma's voor postoperatieve zorg met betrekking tot mobilisatie, revalidatie en voeding (Werner, 2002).

De goede multidisciplinaire samenwerking van de ERAS-programma's en de recente goede resultaten van de in een vroeg stadium, namelijk reeds voor de operatie, ingestelde "Fit for Surgery"-programma's tonen dit aan. Powell (2009a en 2009b), Offodile (2019), Berkel (2023) en Werner (2002) stellen dat er slechts sprake is van kwalitatief goede en kosteneffectieve postoperatieve pijnbehandeling als er binnen alle lagen van de organisatie samengewerkt wordt. Dat betekent dat er binnen de gemeenschappelijke multidisciplinaire verantwoordelijkheid voor postoperatieve pijnbehandeling duidelijke taakverantwoordelijkheden en bevoegdheden moeten worden omschreven, nageleefd en geëvalueerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor het identificeren en behandelen van patiënten met postoperatieve pijn is een multidisciplinaire benadering nodig (Rawal, 1998, 1999 en 2005; Blau, 1999; Karanikolas, 2000; Stadler, 2004; Shapiro, 2004; Nederlandse vereniging van ziekenhuizen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze (sub)module en de specifieke Nederlandse setting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Afspraken

Uitgangsvraag

Wat is van belang bij een lokaal protocol over postoperatieve pijn?

Aanbeveling

Leg onderling gemaakte afspraken over de uitvoer van postoperatieve pijnbehandeling vast in een protocol. Dit protocol bevat tenminste een handleiding voor de verpleegkundige aan het bed. Hou daarbij ruimte voor beargumenteerd afwijken van bestaande protocollen in het geval dat dit in de zorg voor de individuele patiënt nodig is.

Overwegingen

In de dagelijkse praktijk is de afdelingsverpleegkundige de spil van elk gevoerd postoperatief pijnbeleid. De afdelingsverpleegkundige controleert de kwaliteit van de pijnbehandeling, voert naar aanleiding daarvan het afgesproken beleid uit en communiceert met de voorschrijver (Shapiro, 2004; Nederlandse vereniging van ziekenhuizen; Powell, 2009b). Goede protocollering van beleid is hiervoor onontbeerlijk. Richtlijnen en protocollen die de analgesietechnieken standaardiseren leiden tot continuïteit en coördinatie van pijnbehandeling, waardoor een potentiële verbetering van postoperatieve pijnbehandeling en veiligheid van de patiënt ontstaat. In het protocol moet een gezamenlijke visie, afspraken ten aanzien van de identificatie van de patiënt met pijn, de standaardbehandeling, het soort medicatie, concentratie, dosis, gebruikte middelen, materialen en afspraken over hoe te handelen bij pijn en bijwerkingen benoemd worden. (Counsell, 2008; Macintyre 2007; 2009) Daarbij dient ruimte te worden gelaten voor het beargumenteerd afwijken van een protocol, indien dit in de individuele patiëntenzorg noodzakelijk is.

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 (Rawal, 1999). 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 (Nederlandse vereniging van ziekenhuizen; Gould, 1992). Er wordt daarmee vormgegeven aan een kader waarbinnen het multidisciplinair afgestemde beleid effectief en veilig kan worden aangepast op de individuele postoperatieve patiënt, zie figuur 1.

Onderbouwing

Achtergrond

Behalve dat afstemming nodig is tussen de betrokken disciplines voor het maken van beleid, moet ook afgestemd worden met de praktijkvoering (Nederlandse vereniging van ziekenhuizen (NVZ)).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze (sub)module en de specifieke Nederlandse setting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Scholing van professionals en patiënten

Uitgangsvraag

Hoe dient de scholing van professionals en patiënten over postoperatieve pijn te worden vormgegeven?

Aanbeveling

Bied een jaarlijkse scholing over postoperatieve pijn aan aan betrokken disciplines, met name de afdelingsverpleegkundigen en afdelingsartsen.

Sluit bij het geven van educatie aan patiënten en naasten dient aan bij diens niveau, waarden, normen en wensen, zodat optimaal sprake kan zijn van shared-decision.

Overwegingen

Voorlichting, scholing en kennisoverdracht is een essentieel onderdeel dat begint in de basisopleidingen, maar daarna voortdurende aandacht vraagt. Eerder is gesteld dat een jaarlijkse scholing van alle betrokken disciplines, met name de verpleegkundigen en artsen, die de dagelijkse zorg voor pijnbehandeling op de verpleegafdeling hebben, noodzakelijk is voor een kwalitatief goede postoperatieve pijnbehandeling (Rawal, 2005).

Hoewel systematische reviews een lage mate van bewijskracht vinden, is de mate van kennis en begrip van de patiënt zelf van belang voor de effectiviteit van het gevoerde pijnbeleid. Daarbij is de kennis over de consequenties van te veel pijn in het kader van postoperatieve morbiditeit belangrijk (Rawal, 1999; Wilder-Smit, 1992). Een realistisch verwachtingspatroon kan leiden tot pijnvermindering. Tijdens de voorlichting moet ook de procedure, de toe te passen pijnbehandelingstechniek (Rawal, 1999; Chen, 2005) en uitleg over de pijnscore aan bod komen. Na specifieke voorlichting is niet alleen een toename van de kennis van patiënten en de mate van zelfmanagement geconstateerd, maar tevens een snellere afname van pijn en angst, minder gebruik van opioïden en een verkorte opnameduur. Ook geven patiënten een hogere tevredenheidsscore (Sjoling, 2003; Friedman, 2011; Fredericks, 2010; Chou, 2016; Schug, 2020). Patiënten vragen eerder om analgetica waarbij overbehandeling voorkomen wordt, als de medicatie op basis van de pijnscore toegediend wordt (Hawkins, 2003). Invoering van consequent doorgevoerde voorlichting aan de patiënt is een voorwaarde voor een goede gestructureerde postoperatieve pijnbehandeling (Rawal, 1999).

Daarbij lijkt er discussie te zijn over wat de best te gebruiken voorlichtingstechniek is (Friedman, 2011; Angioli, 2014; Fredericks, 2010; Chou, 2016; Schug, 2020). Educatieve strategieën waren beter wanneer ze gecombineerd, gestructureerd, cultureel geschikt en patiënt-specifiek waren, in plaats van algemeen en ad hoc. Mondeling onderwijs en discussies bleken de minst effectieve strategieën te zijn. Met audiovisueel materiaal ondersteund onderwijs was doeltreffender dan mondeling onderwijs en discussies. Demonstraties hadden het grootste effect van alle beoordeelde onderwijsstrategieën. Meervoudige onderwijsstrategieën zijn beter dan enkelvoudige, en gestructureerd onderwijs is veel doeltreffender gebleken dan ongestructureerd ad hoc onderwijs.

Bij het geven van patiënteneducatie is het verder belangrijk dat de waarden en voorkeuren van de patiënt

worden meegenomen, tevens in het kader van shared-decision making (Ingadottir, 2020). Ook de mogelijkheid om in de eigen omgeving de gegeven informatie nog eens na te kijken leidt tot meer effectiviteit. Evenals de aandacht voor de afstemming op de taal en begripsniveau van de individuele patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

Kennisvergroting leidt tot een betere besluitvorming, stellen Guardini (2008). Scholing behelst echter meer dan onderricht in basiskennis over werking, bijwerking, dosering en toedieningsweg van farmaca. Het gaat tevens om een attitudeverandering waarbij de onderbehandeling van postoperatieve pijn opnieuw wordt herkend en gewogen (Dihle, 2006; Ravaud, 2004; Dalton, 1999). Dat geldt voor alle betrokken disciplines (Wilder-Smith, 1992).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze (sub)module en de specifieke Nederlandse setting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Standaard postoperatieve pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Hoe ziet de standaard postoperatieve pijnbehandeling eruit?

Aanbeveling

De standaardbehandeling van postoperatieve (nociceptieve) pijn volgt de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Overwegingen

Pijnbehandeling rond de operatie begint al voor de operatie. Er zijn veel risicofactoren bekend die de kans op het krijgen van matige tot ernstige postoperatieve pijn vergroten. Mensen die voor hun operatie al pijn hebben of angstig zijn, roken, opioïden, alcohol- en/of drugs gebruiken hebben een grotere kans op matig tot ernstige postoperatieve pijn. Hiernaast speelt het type chirurgie een rol. Preoperatief identificeren van deze hoog-risicopatiënten en het afspreken van een individueel pijnbehandelplan zou tot betere uitkomsten leiden.

Na de operatie is de standaardbehandeling van postoperatieve pijn vaak vormgegeven volgens de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). De WHO pijnladder is een stappenplan voor de medicamenteuze behandeling van pijn. Het is oorspronkelijk ontwikkeld voor het behandelen van pijn bij kanker. (<https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>). Dit behandelplan wordt tegenwoordig bij de behandeling van alle nociceptieve pijn gevolgd. De pijnladder van de WHO bestaat uit drie stappen. Bij onvoldoende pijnstilling gaat men over op de volgende stap.

In bijlage I is een voorbeeld van de uitwerking van de WHO pijnladder opgenomen.

Stap 1

Niet-opioïden: paracetamol en NSAID's (onder andere ibuprofen, diclofenac en naproxen).

Stap 2

Toevoegen of vervangen van niet-opioïden door een zwak-werkend opioïde: tramadol.

Stap 3

Het zwakwerkend opioïde vervangen door een sterkwerkend opioïde: onder andere fentanyl PCIA, morfine, oxycodon en piritramide.

Stap twee is geïndiceerd voor lichte tot matige postoperatieve pijn, wordt met name bij dagbehandeling voorgeschreven; tramadol kan meer bijwerkingen geven dan een lage dosering van een sterk opioïde.

Middelen uit stap drie worden gecombineerd met middelen uit stap één vanwege de verschillende werkingsmechanismen op pijnverwerking van deze groepen analgetica.

Vaak wordt er in stap drie nog onderscheid gemaakt tussen orale, sublinguale, en rectale toediening en 'stap 4', parenterale toediening van opioïden en regionale pijnbehandeltechnieken.

Rondom de operatie moeten de effecten van niet-medicamenteuze pijnbehandelende interventies niet worden onderschat. Muziek, warmte, geruststelling, aandacht, ontspanning en afleiding kunnen een positief

effect hebben op het welbevinden van de patiënt en dus op de pijnbeleving. De positieve invloed van placebo-mechanismen, die hun effect hebben via descenderende inhiberende banen en centrale excretie van endorfinen, is bewezen effectief. Dit wordt verder beschreven in Module 4.

Onderbouwing

Achtergrond

Ondanks dat bij elke patiënt en elke chirurgische procedure opnieuw risico's, kansen en mogelijkheden dienen te worden afgewogen, zijn een aantal standaarden qua medicatie en niet-medicamenteuze interventies te herkennen binnen de postoperatieve pijnbehandeling.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze (sub)module en de specifieke Nederlandse setting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Opioïden

Uitgangsvraag

Wat is de rol van opioïden bij postoperatieve pijnbehandeling?

Aanbeveling

De toediening van opioïden:

- Operatiekamer, verkoever of PACU:
 - Intraveneus, titratie op geleide van pijn en eventuele bijwerkingen (inclusief monitoring)
 - Gebruik op indicatie intrathecale toediening van zeer lage doses morfine (operatiekamer)
- Verpleegafdeling:
 - Eerste keus: orale toediening van opioïden
 - Indien niet oraal belastbaar: eventueel subcutane toediening van morfine of piritramide
 - Overweeg tevens het gebruik van Patient Controlled intravenous Analgesia (PCA)
- Gebruik bij voorkeur geen intramusculaire toediening
- Gebruik bij voorkeur geen transdermale toediening

Zie generieke module gepast gebruik opioïden

Overwegingen

Er zijn verschillende soorten opioïden. Sufentanil wordt vooral peroperatief gebruikt of in een epidurale oplossing. Morfine, piritramide en oxycodon zijn opioïden die in de postoperatieve fase het meest worden gebruikt. Er is geen klinisch bewijs ten aanzien van verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende opioïden, zolang opioïden gedoseerd worden op geleide van analgetisch effect en bijwerkingen. Er is echter in alle gevallen sprake van een grote interindividuele variabiliteit in werking- en bijwerkingsprofiel. Patiënten die preoperatief reeds opioïden gebruiken hebben hogere doseringen nodig, doordat zij al een tolerantie hebben opgebouwd. Ook patiënten met chronische pijn of zij die bekend zijn alcohol/drugsgebruik hebben meer opioïden nodig voor hetzelfde effect. Leeftijd blijkt een betere predictor van opioïdbehoefte dan gewicht. Ondanks dat er geen wetenschappelijk bewijs voor een verschil in bijwerkingsprofiel is van de verschillende opioïden bij een equipotente dosering, ervaren patiënten soms wel een verschil in bijwerkingen, waarvoor echter geen duidelijke verklaring bestaat.

Morfine en oxycodon worden in de lever omgezet in actieve metabolieten. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie worden deze metabolieten vertraagd geëlimineerd, waardoor een lagere dosis voldoet teneinde overdosering en bijwerkingen te voorkomen. Piritramide wordt via de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd en is zodoende meer geschikt bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Op de verkoeverafdeling of PACU worden opioïden meestal intraveneus toegediend, vanwege de snelle werking en vanwege het feit dat patiënten gemonitord worden waardoor een eventuele ademhalingsdepressie snel opgemerkt kan worden. Opioïden dienen dan getitreerd te worden op geleide van de pijn en eventuele bijwerkingen. Op de verpleegafdeling is intraveneuze toediening zonder monitoring

niet geadviseerd (m.u.v PCIA) en kan gekozen worden voor orale of voor subcutane toediening van morfine of piritramide. Hierbij geniet orale toediening de voorkeur boven subcutane toediening. Opioïden kunnen oraal worden toegediend bij wakkere en coöperatieve patiënten, tenzij deze route postoperatief gecontra-indiceerd is. Er zijn snel- en kortwerkende opioïden en langwerkende opioïden met gereguleerde afgifte (bijvoorbeeld oxycodon MGA). De laatste inzichten geven aan dat kortwerkende opioïden de voorkeur hebben voor acute postoperatieve pijn, omdat deze flexibeler, en sneller af te bouwen zijn, en minder kans geven op langdurig opioïdgebruik en opioïdenintoxicaties. Zie ook de verstandige keuzes in de generieke module Gepast opioïdengebruik.

Intramusculaire toediening van opioïden wordt afgeraden, omdat de meeste patiënten deze toedieningswijze pijnlijk vinden en er een goed alternatief bestaat met de subcutane toediening. Ook de transdermale toediening van opioïden wordt niet geadviseerd voor postoperatieve pijnbehandeling in verband met de lange tijd voordat de werking intreedt.

Wel wordt de Patient Controlled Analgesia (PCA) toegepast: een door de patiënt gestuurde intraveneuze toediening van een opioïde, meestal morfine of piritramide. Doordat de patiënt zichzelf een bolus toedient naar behoefte, titreert de patiënt zijn eigen intraveneuze medicatie. Om overdosering te voorkomen, mag alleen de patiënt de knop bedienen en dient een lock-out-tijd ingesteld te worden. Hierdoor kan de patiënt zichzelf maar één keer in deze afgebakende tijd een bolus toedienen.

Ook is er op indicatie een plaats voor intra-operatieve intrathecale toediening van zeer lage doses morfine ($\leq 0,1$ mg) in de postoperatieve pijnbehandeling.

Opioïden spelen nog steeds een grote rol bij de behandeling van postoperatieve pijn. Al geruime tijd wordt er in toenemende mate geprobeerd om het gebruik van hoge doseringen opioïden te vermijden, om de bijwerkingen van opioïden te voorkomen. Niet alleen misselijkheid en braken, maar ook sufheid, ademhalingsdepressie, urineretentie en vertraagde darmfunctie kunnen het snelle herstel ('rapid recovery') in de weg staan. Daarnaast moet het langdurig gebruik van opioïden verminderd en voorkomen worden, gezien de kans hierbij op afhankelijkheid en verslavingsproblematiek (Bedene, 2019).

Om deze reden wordt bij voorkeur een pijnbehandelplan gekozen met verschillende soorten analgetica die aangrijpen op een ander mechanisme in het perifere en centrale zenuwstelsel, om zo de opioïdbehoefte te beperken: 'multimodale analgesie' (Ladha, 2016). Meer uitleg hierover is te vinden in module 10.9.

Onderbouwing

Achtergrond

Opioïden binden aan de opioïdreceptor in het perifere en centrale zenuwstelsel. Er zijn verschillende receptoren, zoals de μ , κ , δ -opioïdreceptor, waarvan de μ -receptor de belangrijkste is bij pijnbehandeling. Opioïden verlagen de synaptische potentiaal en verminderen de afgifte van diverse neurotransmitters. Hierdoor vermindert de ontstekingsreactie op perifere niveau, wordt de nociceptieve transmissie op spinaal niveau gereduceerd en worden descenderende inhiberende baansystemen op (supra-)spinaal niveau geactiveerd.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze (sub)module en de specifieke Nederlandse setting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Pijnservices

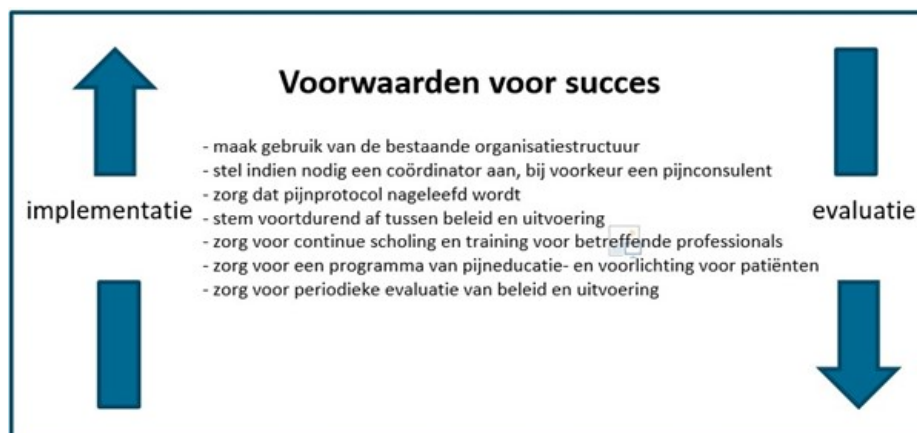
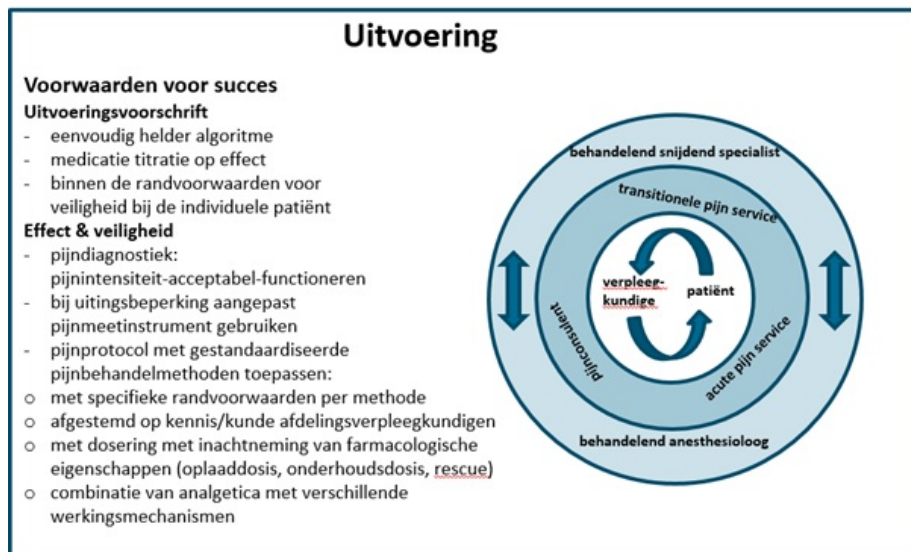
Uitgangsvraag

Wat is de rol van pijnservices bij postoperatieve pijnbehandeling?

Aanbeveling

Elk ziekenhuis dient te zorgen voor een georganiseerde APS waarbij verpleegkundigen, snijdend specialisten, anesthesiologen en een pijnconsulent betrokken zijn. Complexe technieken van postoperatieve pijnbestrijding en complexe patiënten dienen door de APS gecontroleerd te worden.

De APS dient zodanig georganiseerd te worden dat deze in de organisatiestructuur van het ziekenhuis past. De APS dient de richtlijnen en randvoorwaarden zoals beschreven in figuur 1 te handhaven.



Beleid

Afspraken over:

- doel van de behandeling
- beleid hoe tot dat doel te komen
- taakverantwoordelijkheden
- taakbevoegdheden

door:

- afdelingsverpleegkundige
- snijdende specialist
- anesthesioloog
- acute pijn service
- transitionele pijn service

Overwegingen

In de literatuur wordt verwezen naar georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling ter ondersteuning van de zorgverleners op de afdeling, die meestal Acute Pijn Service (APS) genoemd wordt. In de afgelopen twintig jaar is het begrip APS in de literatuur behoorlijk vaak beschreven en als best practice aangehaald (Qutaiba, 2021; Stamer, 2021). In de APS is de rol van de verpleegkundig pijnconsulent ("acute pain nurse") overkoepelend, coördinerend en faciliterend, zodanig dat pijnbehandeling voor alle patiënten in het ziekenhuis soepel verloopt (Rawal, 1999 en 2005; Blau, 1999; Stadler; Shapiro; Breivik, 2002; Bardiau, 2003; Counsell, 2001; Werner, 2002; Sartain, 1999; Lee, 2007). Hoe deze overkoepelende rol er precies uit ziet en welke disciplines zich deze rol toekennen is wisselend in Nederland. Dit zijn behalve verpleegkundigen ook anesthesiemedewerkers, recoverymedewerkers, verpleegkundig specialisten of physician assistants. Er is een wijde diversiteit in de organisatie, taken en verantwoordelijkheden van de APS-teams, zoals ook blijkt uit internationaal onderzoek (Counsell; Werner; McDonnell, 2003a en 2003b).

Eerder is gesteld dat ieder ziekenhuis dient te zorgen voor een georganiseerde APS waarbij verpleegkundigen, snijdend specialisten, anesthesiologen en een speciaal opgeleide pijnconsulent betrokken zijn en dat complexe technieken van postoperatieve pijnbestrijding en complexe patiënten door de APS gecontroleerd dienen te worden. Verder dat de APS zodanig georganiseerd dient te worden dat deze in de organisatiestructuur van het ziekenhuis past. Onderstaande figuur diende daarbij als samenvatting van georganiseerde postoperatieve pijnzorg.

De organisatie van een APS is van toepassing voor interventies die worden uitgevoerd met verlening van anesthesiologische zorg.

Tegenwoordig gaat men in de literatuur een stapje verder. De traditionele rol van de APS wordt tegenwoordig uitgebreid met een grotere aandacht preoperatief voor allerlei risicofactoren die het verloop en uitkomst van pijnbehandeling kunnen beïnvloeden, alsook voor de begeleiding van patiënten na ontslag. In de literatuur wordt dit een transitionele pijnservice (TPS) genoemd (Katz, 2015), waarbij reeds preoperatief risicopatiënten op ernstige acute of chronische postoperatieve pijn en/of middelenmisbruik worden gedetecteerd en gedurende opname en na ontslag worden gevolgd. Deze ontwikkeling zal in module Transiotionele pijn service toegelicht worden in zijn geheel, waarbij opgemerkt moet worden dat de meeste ziekenhuizen in Nederland al onderdelen van TPS in de praktijk beoefenen, zoals een preoperatieve screening op risicofactoren en/of het nabellen van patiënten na ontslag ter evaluatie en bijstelling van de pijnbehandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

De afgelopen jaren is de meerwaarde van peri-operatieve pijnservices steeds duidelijker beschreven in de literatuur.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze (sub)module en de specifieke Nederlandse setting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aubrun, F., Langeron, O., Quesnel, C., Coriat, P., & Riou, B. (2003a). Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*, 98 (6), 1415-21.
- Aubrun, F., Paqueron, X., Langeron, O., Coriat, P., & Riou, B. (2003b). What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? *Eur J Anaesthesiol*, 20 (9), 745-9.
- Bardiau, F.M., Braeckman, M.M., Seidel, L., Albert, A., & Boogaerts, J.G. (1999). Effectiveness of an acute pain service inception in a general hospital. *J Clin Anesth*, 11 (7), 583-9.
- Bardiau, F.M., Taviaux, N.F., Albert, A., Boogaerts, J.G., & Stadler, M. (2003). An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg*, 96 (1), 179-85.
- Bedene A, Lijfering WM, Niesters M, et al. Opioid Prescription Patterns and Risk Factors Associated With Opioid Use in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910223. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10223
- Berkel AEM, Bongers BC, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh FHC, Eijsvogel MMM, Wymenga ANM, Bigirwamungu-Bargeman M, van der Palen J, van Det MJ, van Meeteren NLU, Klaase JM; Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial; *Ann Surg*. 2021 Jan 11.
- Blau, W.S., Dalton, J.A., & Lindley, C. (1999). Organization of hospital-based acute pain management programs. *South Med J*, 92 (5), 465-71.
- Breivik, E.K., Bjornsson, G.A., & Skovlund, E. (2000). A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*, 16 (1), 22-8.
- Breivik, H. (2002). How to implement an acute pain service. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 16 (4), 527-47.
- Brodner, G., Mertes, N. Buerkle, H., Marcus, M.A., & Aken, H. van (2000). Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.*, 17 (9), 566-75.
- Brown, D. (2004). A literature review exploring how healthcare professionals contribute to the assessment and control of postoperative pain in older people. *J Clin Nurs*, 13 (6B), 74-90.
- Carlson, C.L. (2009). Use of three evidence-based postoperative pain assessment practices by registered nurses. *Pain Manag Nurs*, 10 (4), 174-87.
- Chanques, G., Jaber, S., Barbotte, E., Violet, S., Sebbane, M., Perrigault, P.F., Eledjam, J.J. (2006). Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 34 (6), 1691-9.
- Chen, H.H., Yeh, M.L., & Yang, H.J. (2005). Testing the impact of a multimedia video CD of patient-controlled analgesia on pain knowledge and pain relief in patients receiving surgery. *Int J Med Inform*, 74 (6), 437-45.
- Counsell, D.J. (2001). The acute pain service: a model for outreach critical care. *Anaesthesia*, 56 (10), 925-6.

- Counsell D, Macintyre PE & Breivik H (2008) Organisation and role of acute pain services. In: Clinical Pain Management: practice and procedures edn. Breivik H, Campbell WI and Nicholas MK (eds). London, Hodder Arnold.
- Dalton, J.A., Blau, W., Lindley, C., Carlson, J., Youngblood, R., & Greer, S.M. (1999). Changing acute pain management to improve patient outcomes: an educational approach. *J Pain Symptom Manage*, 17 (4), 277-87.
- Dalton, J.A., Carlson, J., Blau, W., Lindley, C., Greer, S.M., & Youngblood, R. (2001). Documentation of pain assessment and treatment: how are we doing? *Pain Manag Nurs*, 2 (2), 54-64.
- Dihle, A., Bjolseth, G., & Helseth, S. (2006). The gap between saying and doing in postoperative pain management. *J Clin Nurs*, 15 (4), 469-79.
- Dijk, J.F. van, Wijck, A.J. van, Kappen, T.H., Peelen, L.M., Kalkman, C.J., & Schuurmans, M.J. (2011). Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*, 49 (1), 65-71.
- Enqvist, B., & Fischer, K. (1997). Preoperative hypnotic techniques reduce consumption of analgesics after surgical removal of third mandibular molars: a brief communication. *Int J Clin Exp Hypn*, 45 (2), 102-8.
- Flaherty, S.A. (1996). Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J*, 64 (2), 133-40.
- Fuchs-Lacelle, S. & Hadjistavropoulos, T. (2004). Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs*, 5 (1), 37-49.
- Gélinas, C., Fillion, L., Puntillo, K.A., Viens, C., & Fortier, M. (2006). Montreal, Quebec., Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*, 15 (4), 420-7.
- Gould, T.H., Crosby, D.L., Harmer, M., Lloyd, S.M., Lunn, J.N., Rees, G.A., Webster, J.A. (1992). Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *Bmj*, 305 (6863), 1187-93.
- Guardini, I., Talamini, R., Lirutti, M., & Palese, A. (2008). The effectiveness of continuing education in postoperative pain management: results from a follow-up study. *J Contin Educ Nurs*, 39 (6), 281-8.
- Halpin, L.S., Speir, A.M., Capobianco, P., & Barnett, S.D. (2002). Guided imagery in cardiac surgery. *Outcomes Manag*, 6 (3), 132-7.
- Harmer, M., & Davies, K.A. (1998). The effect of education, assessment and a standardised prescription on postoperative pain management. The value of clinical audit in the establishment of acute pain services. *Anaesthesia*, 53 (5), 424-30.
- Hawkins, R., & Price, K. (1993). The effects of an education video on patients' requests for postoperative pain relief. *Aust J Adv Nurs*, 10 (4), 32-40.
- Herk, R. van, Boerlage, A., Dijk, M. van, Baar, F.P.M., Tibboel, D., & Wit, R. de (2009a). Pain management in Dutch nursing homes leaves much to be desired. *Pain Management Nursing*, 10 (1), 32-9.
- Herk, R. van, Dijk, M. van, Wit, R. de, Baar, F.P.M., Tibboel, D., & Duivenvoorden, H.J. (2009b). The Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS): its dimensional structure and psychometric properties. *Journal of Pain Management*, 1 (4), 357-66.
- Horbury, C., Henderson, A., & Bromley, B. (2005). Influences of patient behavior on clinical nurses' pain assessment: implications for continuing education. *J Contin Educ Nurs*, 36 (1), 18-24; quiz 46-7.
- Hullett, B., Chambers, N., Preuss, J., Zamudio, I., Lange, J., Pascoe, E., & Ledowski, T. (2009). Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anesthesiology*, 111 (3), 513-7.
- Idvall, E., Hamrin, E., Sjöström, B., & Unosson, M. (2002). Patient and nurse assessment of quality of care in postoperative pain management. *Qual Saf Health Care*, 11 (4), 327-34.
- Ingadottir B, Thylén I, Ulin K, Jaarsma T. Patients are expecting to learn more: A longitudinal study of patients with heart failure undergoing device implantation. Patient education and counseling. 2020/07/01/ 2020;103(7):1382-1389. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.02.023>
- Jain, S., & Datta, S. (1997). Postoperative pain management. *Chest Surg Clin N Am*, 7 (4), 773-99.
- Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2002). Postsurgical pain outcome assessment. *Pain*, 99 (1-2), 101-9.
- Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*, 4 (7), 407-14.
- Jüngen, I.J.D., & Sesink, E.M. (1994). Consensusbijeenkomst verpleegkunde bij pijn: resultaat van de tweede verpleegkundige consensusbijeenkomst. Utrecht: CBO.
- Karanikolas, M. & Swarm, R.A. (2000). Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin North America*, 18 (3), 575-99.
- Kastanias, P., Denny, K., Robinson, S., Sabo, K., & Snaith, K. (2009). What do adult surgical patients really want to know about

pain and pain management? *Pain Manag Nurs.*, 10 (1), 22-31.

Katz, J., & Melzack, R. (1999). Measurement of pain. *Surg Clin North Am*, 79 (2), 231-52.

Kehlet, H. (1999). Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am*, 79 (2), 431-43.

Kehlet, H. (2004). Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg*, 389 (4), 244-9.

Ladha, K. S., Patorno, E., Huybrechts, K. F., Liu, J., Rathmell, J. P., & Bateman, B. T. (2016). Variations in the use of perioperative multimodal analgesic therapy. *Anesthesiology*, 124(4), 837-845.

Laurion, S., & Fetzer, S.J. (2003). The effect of two nursing interventions on the postoperative outcomes of gynecologic laparoscopic patients. *J Perianesth Nurs*, 18 (4), 254-61.

Ledowski, T., Bromilow, J., Wu, J., Paech, M.J., Storm, H., & Schug, S.A. (2007). The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia*, 62 (10), 989-93.

Lee A., Chan, S.K., Chen, P.P., Gin, T., Lau, A.S., & Chiu, C.H. (2010). The costs and benefits of extending the role of the acute pain service on clinical outcomes after major elective surgery. *Anesth Analg.*, 111 (4), 841-4.

Lee, A., Chan, S., Chen, P.P., Gin, T., & Lau, A.S. (2007a). Economic evaluations of acute pain service programs: a systematic review. *Clin J Pain.*, 23 (8), 726-33.

Li, D., Puntillo, K., & Miaskowski, C. (2008). A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *The Journal of Pain*, 9 (1), 2-10.

Mackintosh, C., & Bowles, S. (1997). Evaluation of a nurse-led acute pain service. Can clinical nurse specialists make a difference? *J Adv Nurs*, 25 (1), 30-7.

Mackintosh, C., & Bowles, S. (2000). The effect of an acute pain service on nurses' knowledge and beliefs about post-operative pain. *J Clin Nurs*, 9 (1), 119-26.

Macintyre PE & Schug SA (2007) Acute pain management: a practical guide. London, Elsevier

Macintyre PE & Scott DA (2009) Acute pain management and acute pain services. In: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine* edn. Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT and Bridenbaugh PO (eds). Philadelphia, Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins

Marco, C.A., Plewa, M.C., Buderer, N., Hymel, G., & Cooper, J. (2006a). Self-reported pain scores in the emergency department: lack of association with vital signs. *Acad Emerg Med*, 13 (9), 974-9.

Marco, C.A., Marco, A.P., Plewa, M.C., Buderer, N., Bowles, J., & Lee, J. (2006b). The verbal numeric pain scale: effects of patient education on self-reports of pain. *Acad Emerg Med*, 13 (8), 853-9.

McDonnell, A., Nicholl, J., & Read, S.M. (2003a). Acute pain teams and the management of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*, 41 (3), 261-73.

McDonnell, A., Nicholl, J., & Read, S.M. (2003b). Acute Pain Teams in England: current provision and their role in postoperative pain management. *J Clin Nurs*, 12 (3), 387-93.

Miaskowski, C., Crews, J., Ready, L.B., Paul, S.M., & Ginsberg, B. (1999). Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain*, 80 (1-2), 23-9.

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging , Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma. www.vmszorg.nl/.

Nir, R.R., Sinai, A., Raz, E., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2010). Pain assessment by continuous EEG: association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain Res*, 1344, 77-86.

Nisbet, A.T., & Mooney-Cotter, F. (2009). Comparison of selected sedation scales for reporting opioid-induced sedation assessment. *Pain Manag Nurs*, 10 (3), 154-64.

Nispen tot Pannerden, S.C. van, Candel, M.J., Zwakhalen, S.M., Hamers, J.P., Curfs, L.M., & Berger, M.P. (2009). An item response theory-based assessment of the pain assessment checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC). *J Pain*, 10 (8), 844-53.

Offodile, A. C., Gu, C., Boukovalas, S., Coroneos, C. J., Chatterjee, A., Largo, R. D., & Butler, C. (2019). Enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways in breast reconstruction: systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast cancer research and treatment*, 173(1), 65-77.

Payen, J.F., Bru, O., Bosson, J.L., Lagrasta, A., Novel, E., Deschaux, I., Lavagne, P., & Jacquot, C. (2001). Assessing pain in

critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*, 29 (12), 2258-63.

Peters, C.L., Shirley, B., & Erickson, J. (2006). The effect of a new multimodal perioperative anesthetic regimen on postoperative pain, side effects, rehabilitation, and length of hospital stay after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*, 21 (2), 132-8.

Popping, D.M., Zahn, P.K., Aken, H.K. van, Dasch, B., Boche, R., & Pogatzki-Zahn, E.M. (2008). Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*, 101 (6), 832-40.

Powell, A.E., Davies, H.T., Bannister, J., & Macrae, W.A. (2009a). Challenge of improving postoperative pain management: case studies of three acute pain services in the UK National Health Service. *Br J Anaesth*, 102 (6), 824-31.

Powell, A.E., Davies, H.T., Bannister, J., & Macrae, W.A. (2009b). Understanding the challenges of service change - learning from acute pain services in the UK. *J R Soc Med*, 102 (2), 62-8.

Ravaud, P., Keïta, H., Porcher, R., Durand-Stocco, C., Desmots, J.M., & Mantz, J. (2004). Randomized clinical trial to assess the effect of an educational programme designed to improve nurses' assessment and recording of postoperative pain. *Br J Surg*, 91 (6), 692-8.

Rawal, N. (2005). Organization, function, and implementation of acute pain service. *Anesthesiol Clin North America*, 23 (1), 211-25.

Rawal, N. (1994). Postoperative pain and its management. *Ann Acad Med Singapore*, 23 (6), 56-64.

Rawal, N. (1999). 10 years of acute pain services--achievements and challenges. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 24 (1), 68-73, .

Rawal, N., Allvin, R. (1998). Acute pain services in Europe: a 17-nation survey of 105 hospitals. The EuroPain Acute Pain Working Party. *European Journal of Anaesthesiology*, 15 (3), 354-63, .

Renzi, C., Peticca, L., & Pescatori, M. (2000). The use of relaxation techniques in the perioperative management of proctological patients: preliminary results. *Int J Colorectal Dis*, 15 (5-6), 313-6.

Rond, M.E.J. de, Wit, R. de, Dam, F.S. van, Campen, B.T. van, Hartog, Y.M. den, & Klievink, R.M. (2000). A pain monitoring program for nurses: effects on nurses' pain knowledge and attitude. *J Pain Symptom manage*, 19 (6), 457-67.

Rosenberg, J., & Kehlet, H. (1999). Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res*, 31 (2), 133-7.

Salomaki, T.E., Hokajärvi, T.M., Ranta, P., & Alahuhta, S. (2000). Improving the quality of postoperative pain relief. *Eur J Pain*, 4 (4), 367-72.

Sartain, J.B., & Barry, J.J. (1999). The impact of an acute pain service on postoperative pain management. *Anaesth Intensive Care*, 27 (4), 375-80.

Schulte-Tamburen, A.M., Scheier, J., Briegel, J., Schwender, D., & Peter, K. (1999). Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med*, 25 (4), 377-82.

Sendelbach, S.E., Halm, M.A., Doran, K.A., Miller, E.H., & Gaillard, P. (2006). Effects of music therapy on physiological and psychological outcomes for patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiovasc Nurs*, 21 (3), 194-200.

Shapiro, A., Zohar, E., Kantor, M., Memrod, J., & Fredman, B. (2004). Establishing a nurse-based, anesthesiologist-supervised inpatient acute pain service: experience of 4,617 patients. *J Clin Anesth*, 16 (6), 415-20.

Sjoling, M., Nordahl, G., Olofsson, N., & Asplund, K. (2003). The impact of preoperative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. *Patient Educ Couns*, 51 (2), 169-76.

Srikandarajah, S., & Gilron, I. (2011). Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: A fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*, 152 (8), 1734-1739.

Stadler, M., Schlander, M., Braeckman, M., Nguyen, T., & Boogaerts, J.G. (2004). A cost-utility and cost-effectiveness analysis of an acute pain service. *J Clin Anesth*, 16 (3), 159-67.

Story, D.A., Shelton, A.C., Poustie, S.J., Colin-Thome, N.J., McIntyre, R.E., & McNicol, P.L. (2006). Effect of an anaesthesia department led critical care outreach and acute pain service on postoperative serious adverse events. *Anaesthesia*, 61 (1), 24-8.

Tighe, S.Q., Bie, J.A., Nelson, R.A., & Skues, M.A. (1998). The acute pain service: effective or expensive care? *Anaesthesia*, 53 (4), 397-403.

Tsui, S.L., Irwin, M.G., Wong, C.M., Fung, S.K., Hui, T.W., Ng, K.F., O'Reagan, A.M. (1997). An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia*, 52 (11), 1042-7.

- Warden, V., Hurley, A.C., & Volicer, L. (2003). Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*, 4 (1), 9-15.
- Werner, M.U., S holm, L., Rotb ll-Nielsen, P., & Kehlet, H. (2002). Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg*, 95 (5), 1361-72.
- Wilder-Smith, C.H., & Schuler, L. (1992). Postoperative analgesia: pain by choice? The influence of patient attitudes and patient education. *Pain*, 50 (3), 257-62.
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*, 14 (7), 798-804.
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Granot, M., Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 14 (4), 339
- Young, J., Siffleet, J., Nikoletti, S., Shaw, T. (2006). Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs*, 22 (1), 32-9.
- Zwakhalen, S.M., Hamers, J.P., & Berger, M.P. (2007). Improving the clinical usefulness of a behavioural pain scale for older people with dementia. *J Adv Nurs*, 58 (5), 493-502.

Transitionele pijn service

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een Transitionele Pijn Service (TPS) bij postoperatieve pijn?

Aanbeveling

Implementeer een TPS voor operatieve patiënten met daarin tenminste de volgende elementen:

- Afspraken over de identificatie en het doorverwijzen van risicopatiënten die voor begeleiding door de TPS in aanmerking komen.
- Identificatie vindt bij voorkeur preoperatief plaats maar kan ook in een latere fase (postoperatief) gebeuren.
- Multidimensionele invulling van de TPS: naast aandacht voor adequate pijnmedicatie, juist ook psychosociale begeleiding en advies over niet-medicamenteuze behandelingen
- Organiseer regelmatig vervolgmomenten voor TPS-patiënten na ontslag om het proces te kunnen bijsturen indien nodig.
- Indien nodig, verwijs door naar de chronische pijnpoli.
- TPS is in nauw contact met huisarts en hoofdbehandelaar.
- Een PDCA-cyclus om intern en extern de TPS te blijven optimaliseren
- Afstemming met opioïdenprogramma

Zie bijlage voor een voorbeeld over hoe TPS op lokaal niveau zou kunnen worden toegepast.

Samenstelling TPS

De samenstelling van de TPS is multidisciplinair en omvat tenminste een anesthesioloog/pijnspecialist en een verpleegkundige (pijnconsulent) met ervaring in de behandeling van acute én chronische pijn.

Zorg voor laagdrempelig overleg met psycholoog, fysiotherapeut en apotheker.

Leg de taken en verantwoordelijkheden vast van zowel de APS en TPS en streef naar een intensieve samenwerking tussen beide pijn services.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van TPS. TPS is een nieuw concept en nog niet onderzocht in vergelijkende studies. Echter, in een oriënterende search zijn er wel enkele studies gevonden die de uitvoerbaarheid van TPS hebben geëvalueerd in niet-vergelijkend onderzoek. De conclusies en beschrijvingen van deze onderzoeken heeft de werkgroep meegenomen in de uitwerking van deze module.

Plaats van TPS in het ziekenhuis

Het is momenteel nog niet goed onderzocht wat het *precieze* effect is van een TPS op patiënt relevante uitkomsten zoals pijnreductie, het afbouwen van opioïdengebruik en de terugkeer van de patiënt naar het niveau van voor de operatie. Dit is een kennislacune.

Er zijn veelbelovende multidisciplinaire strategieën gepubliceerd om de overgang van acute naar chronische postoperatieve pijn te voorkomen, die allemaal pleiten voor continue zorg gedurende de hele perioperatieve fase en na ontslag uit het ziekenhuis. De weinige onderzoeken die probeerden de effectiviteit te bepalen, zijn echter van laag niveau en dus van minder hoge bewijslast. Goed opgezette, pragmatische, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken zijn wenselijk om te bepalen of deze nieuwe benaderingen succesvol zijn in het voorkomen van de overgang van acute naar chronische pijn.

Verwijzing naar de TPS en identificatie van patiënten

Het is belangrijk dat risicopatiënten zowel pre- als postoperatief worden geïdentificeerd en dat ze zo vroeg mogelijk worden beoordeeld om door hun chirurgisch team te worden doorverwezen naar de TPS of door het Acute Pain Service (APS)-team. In veel gevallen zullen de APS en TPS worden vormgegeven door hetzelfde team. Een preoperatief niet-geïdentificeerde patiënt kan postoperatief geïdentificeerd worden door bijvoorbeeld een hoge opioïdenconsumptie. In tabel 1 vatten Katz en collega's (2015) de verwijscriteria voor TPS samen.

Tabel 1. Verwijscriteria TPS.

Preoperatief chronische pijn met of zonder gebruik van opioïden	
Ernstige postoperatieve pijn	Verlengde duur van APS-consult die oorspronkelijk gebaseerd was op de chirurgische interventie
	Patiënten met ernstige pijn die nog steeds een APS-consult nodig hebben, ondanks de eerdere verwachting op grond van het traject
	Patiënten die na afsluiting van het APS-consult wederom bij de APS aangemeld worden door het chirurgisch team
	Medisch stabiele patiënten die niet ontslagen kunnen worden door een complex pijnprobleem
Hoge mate van postoperatief opioïde consumptie	Patiënten die meer dan 90 mg/dag orale morfine-equivalenten ¹ (OME) consumeren gezien de hoge behoefte aan ondersteuning van het afwennen na ontslag
	Patiënten die opgenomen zijn terwijl zij al methadon of buprenorfine gebruikten en die onvoldoende of geen toegang hebben tot ondersteuning van een huisarts
	Patiënten die ontslagen worden met een recept voor een langwerkende opioïden
	Patiënten die interventionele postoperatieve procedures nodig hebben, zoals bijvoorbeeld stomp katheters na amputatie
Psychische/emotionele problemen	Depressie, angst, pijn catastroferen, of andere psychosociale behoeften, geïdentificeerd door de (vragenlijsten van) APS of TPS

Patiënten met een reeds bestaande pijnandoening of ernstige postoperatieve pijn na een operatie hebben

een veel nauwere follow-up nodig. Deze patiënten met complexe pijn moeten preoperatief worden geïdentificeerd en zorgvuldig worden gevolgd tijdens hun acute postoperatieve beloop. Ook patiënten die gedurende hun verblijf in het ziekenhuis blijf geven van moeilijk te behandelen pijn of telkens weer een consult van de APS nodig hebben kunnen aangemeld worden bij de TPS. Patiënten met een preoperatief pijnprobleem/opioïdengebruik en patiënten die uit het ziekenhuis worden ontslagen met opioïdenvoorschriften (vooral langwerkende opioïden) dienen door de TPS te worden benaderd.

Tabel 2 geeft een overzicht van de risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische postoperatieve pijn volgens het Australian and New Zealand College of Anesthetists (Schug, 2020).

Tabel 2. Risico factoren voor de ontwikkeling van chronische postoperatieve pijn.

Pre-operatieve factoren	• Pijn, matig tot ernstig, >1 maand • Herhaalde chirurgie • Psychologische kwetsbaarheid (bv catastrofen) • Preoperatieve angst • Vrouwelijk geslacht • Jonge leeftijd bij volwassenen • Arbeidsongeschiktheid • Genetische predispositie • Inefficiënte diffuse noxious inhibitory control (DNIC) bij opioïde gebruik (vooral als het ineffectief is)
Intra-operatieve factoren	• Chirurgische benadering met risico van zenuwbeschadiging
Post-operatieve factoren	• Pijn (acute, matig tot ernstig en subacuut) • Bestralingstherapie in het operatiegebied • Neurotoxische chemotherapie • Depressie • Psychologische kwetsbaarheid • Neuroticisme • Angst • Pijn- en angsttrajecten

Ondanks alle voorzorgen blijft postoperatieve pijn afhankelijk van de ervaring van de patiënt, zelfs als de patiënt geen van de eerdergenoemde risicofactoren heeft. Vaak kan deze ervaring leiden tot het ontwikkelen van chronische postoperatieve pijn die de kwaliteit van leven verstoort na de verwachte tijd tot herstel. Maar liefst 14% van de patiënten die een operatie ondergaan zonder enige voorgeschiedenis van opioïdengebruik, ontwikkelt chronisch opioïdengebruik dat aanhoudt na herstel van hun operatie (Buys, 2020b).

De reden hiervoor kan te wijten zijn aan het type operatie dat de patiënt heeft ondergaan en de anatomische structuren die hierdoor zijn aangetast. Verder had 41% van de patiënten die TPS bezochten een thoracale operatie ondergaan, en 66% van hen had aanhoudende neuropathische pijn (op basis van een klinisch onderzoek) tijdens de subacute fase (Tiippa, 2016).

Organisatie van TPS

TPS-programma

De meeste auteurs zijn het erover eens dat de interventie van de TPS al bij het chirurgische of anesthesiologische spreekuur moet beginnen (Katz, 2015; Buys, 2020b). De auteurs van Buys (2020b) suggereren dat de multidisciplinaire TPS een betere continue zorg van preoperatief tot postoperatief betekent voor chirurgische patiënten. Hun patiënten kregen preoperatieve pijneducatie, pijnbehandeling werd geoptimaliseerd en patiënten werden gedurende ten minste zes maanden na de operatie nauwlettend gevolgd. Deze inspanning kan leiden tot een betere voorbereiding van de patiënt vóór de operatie en een betere coördinatie van de zorg na de operatie, specifiek wat betreft het juiste gebruik van opioïden en een soepele overgang van zorg voor patiënten met aanhoudende en complexe behoeften.

Beschreven is hoe een procedure eruit kan zien voor identificatie en follow-up waarbij patiënten al voor de opname worden geïdentificeerd als kandidaten voor de TPS (Katz, 2015). De patiënten worden na de operatie beoordeeld door de TPS, met bijzondere aandacht voor hun behoeften als "acute-chronische" pijnpatiënten met hoge opioïdenbehoeften.

Patiënten die voorafgaand aan de operatie niet geïdentificeerd zijn door screening in de pre-opnamekliniek of door hun chirurgisch team, kunnen ook na de operatie door de APS of hun chirurgisch team naar de TPS worden verwezen, waarna een multidisciplinair pijnbehandelplan kan worden afgesproken dat is afgestemd op de behoeften van de patiënt. Dit pijnplan kan eventueel een verwijzing naar een TPS-psycholoog of fysiotherapeut omvatten, die vervolgens een gepersonaliseerde interventie begint terwijl de patiënt nog in het ziekenhuis ligt.

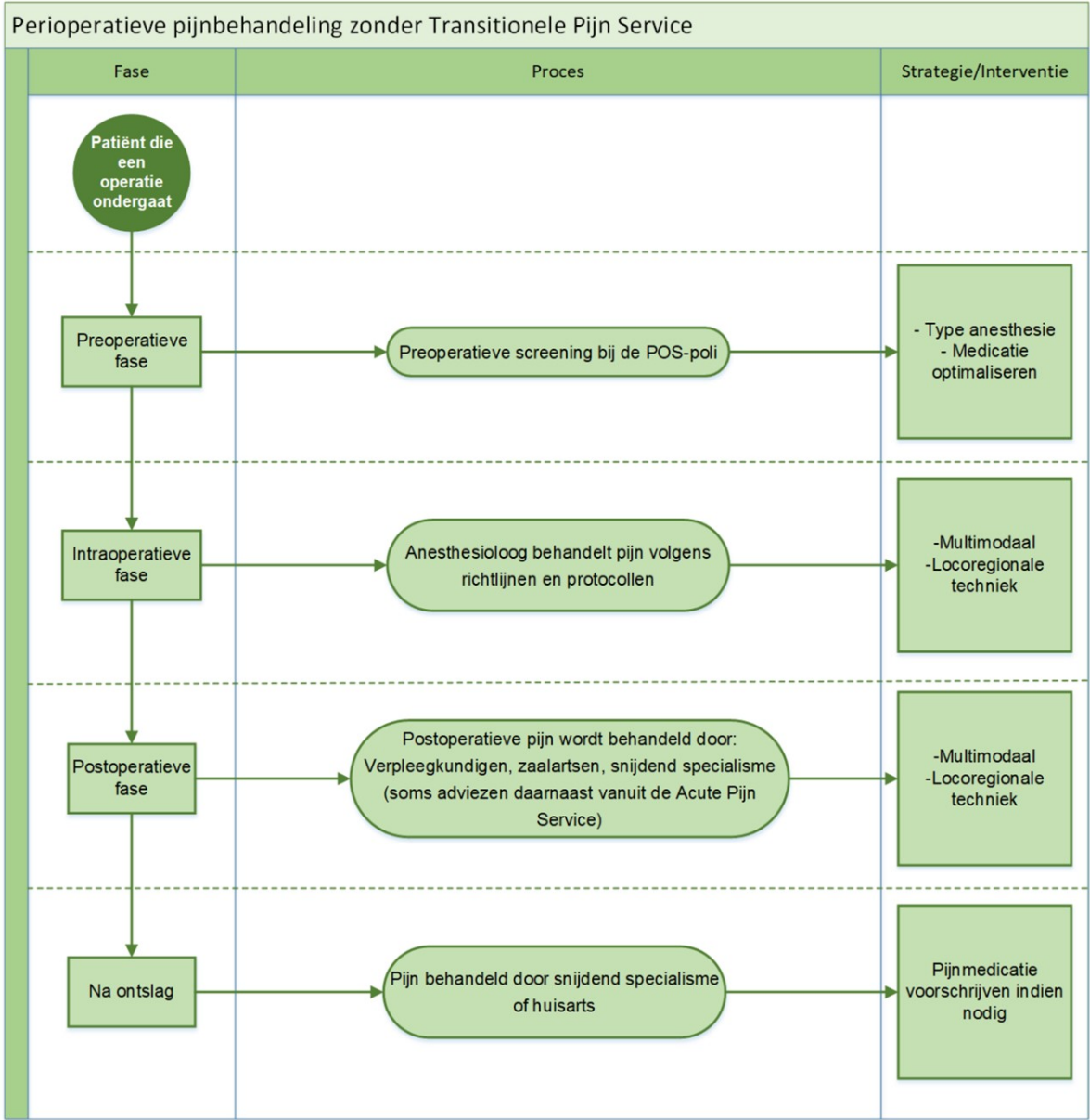
Samenstelling TPS-team

De beschreven soorten TPS over de hele wereld zijn zeer heterogeen, omdat dit over het algemeen een service is die multidisciplinair is ingericht. Buys (2020b) benadrukken het belang van de *nurse practitioners* (verpleegkundig specialisten (VS)) en de verpleegkundig consulenten, aangezien zij degenen zijn die de nauwste relatie met de patiënten onderhouden (Buys, 2020a). De meeste auteurs zijn het er echter over eens dat er ten minste één anesthesist met geavanceerde opleiding in acute en/of chronische interventionele pijnbehandeling moet worden betrokken (Katz, 2015, Tiippana 2016, Vetter, 2017; Buys, 2020a). Verder is de aanwezigheid van minstens één klinisch psycholoog, een psychiater of in pijn gespecialiseerde psycholoog essentieel.

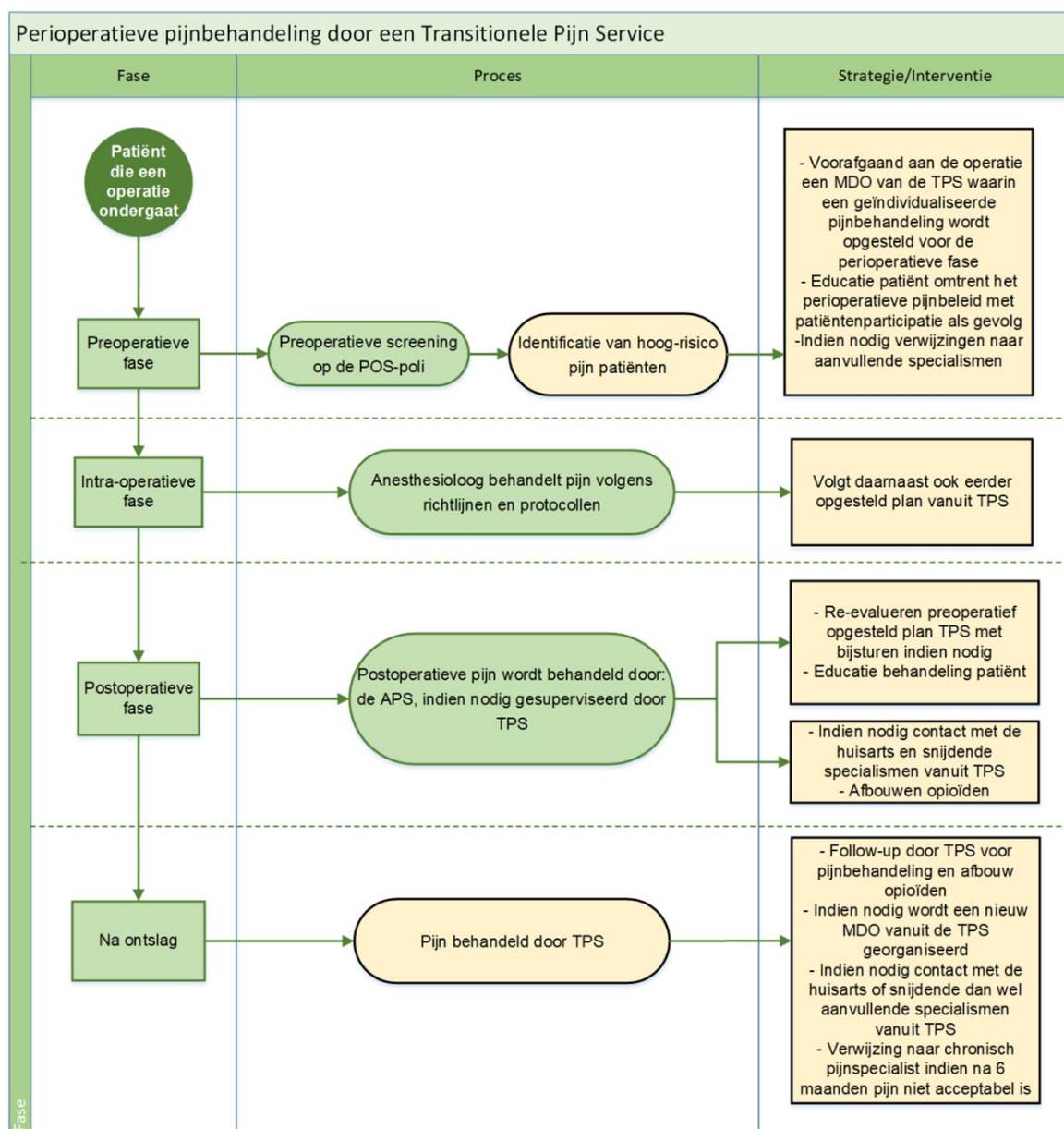
Ook moeten volgens Tiippana (2016) en Katz (2015) één of meer fysiotherapeuten deel uitmaken van de TPS en deelnemen aan de revalidatie van de patiënt (Katz, 2015; Tiippana, 2016). Andere door de auteurs genoemde beroepen waren specialist in palliatieve zorg, huisarts, inspanningsfysioloog, coördinator patiëntenzorg, administratief medewerker (Katz, 2015), internist, specialist verslavingszorg en gediplomeerd maatschappelijk werker (Vetter, 2017).

In Nederland zijn in alle ziekenhuizen APS-teams werkzaam die ook veelal multidisciplinair ingericht zijn. Het lijkt zodoende in de Nederlandse situatie het meest logisch dat de werkzaamheden van de APS uitgebreid worden met een TPS-programma. De VS en physician assistant (PA) kunnen hierin als zelfstandige beroepsbeoefenaren naast de anesthesioloog/pijnarts een superviserende en uitvoerende rol hebben.

Een basisconcept van een volledig TPS-programma welke reeds in Nederland is geïmplementeerd, wordt getoond in figuur 2a en b.



Figuur 2a. Stroomschema perioperatieve pijnbehandeling **zonder** Transitionele Pijn Service.



Figuur 2b. Stroomschema perioperatieve pijnbehandeling door een Transitionele Pijn Service.

Resources en tools

Verschillende onderzoeken bevelen het gebruik van op maat gemaakte gezondheidsinformatietechnologie of mobiele apps aan om nauwkeurige follow-up en gegevensverzameling voor pijnbeheer en gegevensgestuurde verbeteringen van de zorg mogelijk te maken.

In een aantal onderzoeken uit de groep van Buys (2020b) werd geconcludeerd dat één van de fundamentele onderdelen van TPS de frequente menselijke interactie met een zorgzaam persoon was, zoals verpleegkundigen of verpleegkundigen in opleiding. Dit kwam omdat zij degenen waren die zorgden voor de effectiviteit van een TPS door preoperatieve educatie, individuele planning van pijnbehandeling te integreren en directe en gedetailleerde communicatie te onderhouden met zowel de chirurgen als de huisartsen. Het managen van de verwachtingen van de patiënt vóór de operatie kan de angst van de patiënt, het perioperatieve gebruik van opioïden en de verblijfsduur in het ziekenhuis verminderen.

De TPS dient zorg te dragen voor een goede administratie van patiëntgegevens. Het kan ingewikkeld zijn

om al deze informatie te beheren, aangezien de follow-up van elke patiënt sterk varieert. Om deze reden onderstrepen Buys (2020b) het belang van het ontwikkelen van geavanceerde gezondheidsinformatietechnologie die nauwkeurige opvolging en gegevensverzameling voor kwaliteitsverbetering mogelijk maakt. Andere auteurs zoals van Slepian (2020) bevelen ook het gebruik aan van mobiele apps, die gebruikt kunnen worden door patiënten bij TPS om een pijnregistratie bij te houden en de communicatie van deze informatie met clinici te ondersteunen (Slepian, 2020).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Vanuit het patiëntenperspectief is hier zeker ook behoefte aan, zodat er een beter aanspreekpunt voor de patiënt is.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn nog weinig gegevens beschikbaar over de kosteneffectiviteit van een TPS. In een artikel van Sun (2021) worden diverse scenario's van typen TPS, gebaseerd op intensiteit van de inspanningen en de vermindering van chronische postoperatieve pijn als uitkomsten, gepresenteerd. (Sun, 2021) Hieruit blijkt dat een kostenbesparing in bijna alle scenario's plaatsvindt, zelfs bij de hoogste TPS-inspanningen en de laagste uitkomst (zie figuur 1 Sun, 2021). Als TPS het risico van chronische postoperatieve pijn met 30% vermindert, dan zal de besparing US\$480-US\$750 per patiënt zijn. De kostenbesparing is uiteraard groter bij meer chirurgische patiënten per jaar ten opzichte van lagere kosten van de TPS. Ook presenteren zij een economische analyse en bespreken ze belangrijke overwegingen bij het ontwikkelen van een businessplan voor een TPS. Dit is echter volledig gebaseerd op het gezondheidszorgsysteem van de Verenigde Staten. Over hoe dit in de Nederlandse situatie vertaald kan worden, zijn nog geen gegevens bekend.

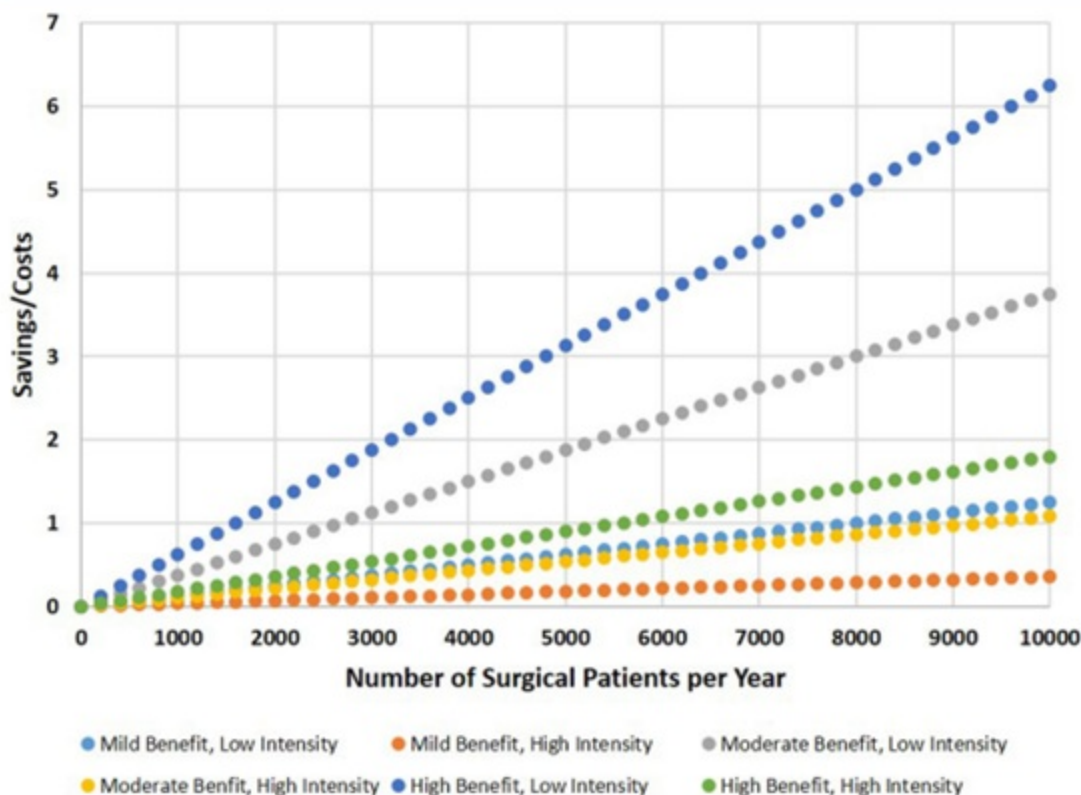


Figure 1 Economic analysis of the ratio of savings to costs under a variety of hypothetical transitional pain service (TPS) conditions. Effective reduction in persistent postsurgical pain is categorized as mild benefit (10% reduction), moderate benefit (30% reduction) or high benefit (50% reduction). The TPS staffing model is either 'high intensity' (Toronto General Hospital) or 'low intensity' (VA Salt Lake City). The x-axis is the number of surgical patients per year, and the y-axis is the ratio of savings to costs; a ratio greater than or equal to one means that savings from the TPS outweigh its costs.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Dit TPS-model vereist een aanzienlijke investering in personeel en tijd, dus het kan moeilijk zijn om het bij andere ziekenhuizen te reproduceren zonder een wijziging van de vergoedingsnormen.

In Nederland zijn verschillende ziekenhuizen bezig met de implementatie van een TPS, meestal voortkomend als een uitbreiding van de APS. Onderstaande punten benadrukken het belang van het ondersteunen van de totstandkoming van nieuwe TPS'en of de verbetering van de bestaande in Nederland.

Een aanzienlijk percentage van de patiënten na de operatie worstelt met aanhoudende pijn en het gebruik van opioïden. Deze risico's kunnen nog groter worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik, opioïdengebruik, hoge angstgevoelens, aanzienlijke catastrofale gedachten over pijn en patiënten die eerdere negatieve ervaringen met chirurgie hebben gehad. Er is onvoldoende preoperatieve planning of postoperatieve coördinatie van de zorg voor deze patiënten. Strategieën om deze risicopatiënten te identificeren, zullen de patiënten, maar ook het gezondheidszorgsysteem, helpen door vroege en agressieve interventies te bieden met als doel het postoperatieve pijntraject te verbeteren en verdere

escalatie te voorkomen (Huang, 2016). Een toekomstige uitdaging is dus om een risico-evaluatietool voor aanhoudende postoperatieve pijn in de klinische praktijk te implementeren en om alle patiënten systematisch te screenen (Tiippana, 2016).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep constateert dat er op dit moment lage bewijskrachtniveau bestaat voor de voordelige effecten van een TPS op acute postoperatieve pijn, de transitie van acute naar chronische pijn en de opioïdenconsumptie (inclusief verkeerd gebruik en misbruik van opioïden). De studies die uitgevoerd zijn, laten zien dat vroegtijdige en intensieve aandacht voor perioperatieve pijn en opioïdenconsumptie door een multidisciplinair team gunstige effecten heeft op onder andere de ervaren pijn en het opioïdengebruik na de operatie. Ook lijkt de implementatie van een TPS kosteneffectief te zijn.

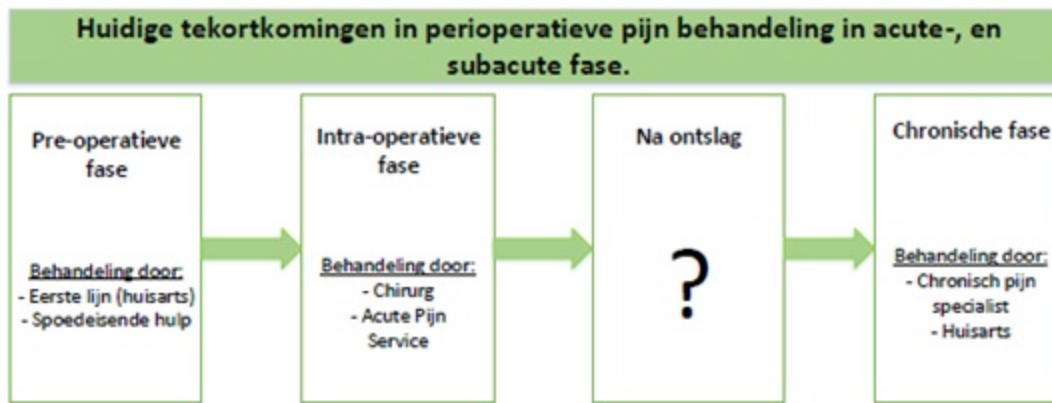
Op basis van deze overwegingen adviseert de werkgroep de implementatie van een TPS om in potentie de transitie van acute naar chronische postoperatieve pijn te verminderen en het chronisch postoperatieve opioïdengebruik te beperken.

De precieze invulling en implementatie van TPS is aan de ziekenhuizen. In de bijlage is een voorbeeld toegevoegd uit een Nederlands ziekenhuis waar TPS al in onderzoeksverband wordt toegepast.

Onderbouwing

Achtergrond

In het afgelopen decennium is er een toenemende afhankelijkheid van sterke opioïden voor de behandeling van acute en chronische pijn. Een groot gedeelte van de patiënten start het gebruik van een opioïde rondom een operatie. Gerelateerd aan de toename van het gebruik is er een toename opioïdenmisbruik, intoxicaties en sterfgevallen als gevolg van een overdosis (Glare, 2019). Het gebruik van opioïden door patiënten die een operatie ondergaan, presenteert een bijzonder uitdagend probleem waarbij clinici en apothekers moeten balanceren tussen twee concurrerende belangen: omgaan met acute pijn in de acute postoperatieve periode en het minimaliseren van de risico's van aanhoudend opioïdengebruik na ontslag. Chronische postoperatieve pijn, die optreedt bij ongeveer 10% van de patiënten die een operatie hebben ondergaan, begint doorgaans als acuut postoperatieve pijn die moeilijk onder controle te houden is, maar al snel overgaat in een aanhoudende pijnandoening met neuropathische kenmerken die niet reageren op opioïden, met desastreuze gevolgen voor de patiënt en samenleving (Parsons, 2013). Ondanks de preoperatieve screening die in de meeste ziekenhuizen plaatsvindt, worden patiënten met een hoog risico op chronisch postoperatieve pijn op dit moment niet altijd tijdig geïdentificeerd, waardoor er geen vroege, optimale behandeling van acute, en subacute pijn kan plaatsvinden. Bovendien wordt de behandeling van pijn vaak gefragmenteerd verzorgd door zowel de huisarts, operateur en pas in de laatste fase een pijnspecialist (zie figuur 1).



Figuur 1. Huidige tekortkomingen in perioperatieve pijnbehandeling.

Zoals bij vele andere chronische aandoeningen zal een vroege identificatie van risicopatiënten en daarmee een vroege interventie en preventie, die goed begeleid wordt waarschijnlijk wel leiden tot betere uitkomsten, zoals minder chronische postoperatieve pijn, minder gebruik van opioïden en zodoende ook minder kans op opioïdenverslaving (Katz, 2015; Huang, 2015). In de literatuur wordt de Transitional Pain Service (TPS) beschreven, als een innovatieve brug tussen preoperatieve screening van risicopatiënten, het behandelen van acute postoperatieve pijn en de begeleiding na ontslag (Katz, 2015; Tiippana 2016; Jensen, 2016; Vetter, 2017; Admiraal, 2021). In het kort betekent dit dat patiënten preoperatief herkend worden als een patiënt die bovengemiddeld risico loopt op acute en/of chronische postoperatieve pijn, dan wel risico op bovengemiddeld lang gebruik van opioïden, waarna een persoonlijk behandelplan volgt dat voortgezet en bijgesteld wordt tot een behoorlijke tijd na het ontslag uit het ziekenhuis. Het uiteindelijke doel van TPS is de transitie van acute naar chronische pijn te voorkomen en het gebruik van opioïden te begeleiden. De gezondheidswinst voor de patiënt is dat deze eerder in beeld is voor de juiste medicatie, begeleiding en ondersteuning.

Over het algemeen lijkt de TPS een effectieve en veilige manier om multidimensionale postoperatieve analgesie uit te breiden van de ziekenhuisomgeving naar de thuisomgeving. Hierbij wordt in veel gevallen ook de kritieke subacute fase bestreken en worden er strategieën gevolgd die voornamelijk gericht zijn op pijnvermindering, het afbouwen van opioïden en het terugbrengen van patiënten naar hun niveau voor de operatie (Huang, 2015; Tiippana, 2016).

Er is nog geen erkende standaard voor een specifieke structuur van TPS. De TPS zal over het algemeen voortkomen uit een uitbreiding van de reeds bestaande APS, of toch in ieder geval zeer nauw samenwerken met de APS, afhankelijk van hoe de lokale inbedding vormgegeven wordt. TPS kan zodoende ook gelezen worden als TPS-programma.

TPS omvat een multidisciplinaire teambenadering die chirurgische patiënten ondersteunt van de preoperatieve tot de postoperatieve periode, waarbij gebruik wordt gemaakt van gestandaardiseerde pijnmeetinstrumenten om pijn, functie en psychologische comorbiditeiten te monitoren. Het TPS-team onderhoudt directe en gedetailleerde communicatie met zowel de chirurgen van de patiënt, huisartsen als andere zorgverleners die mogelijk betrokken zijn bij het herstel van de patiënt (Tiippana, 2016).

Het onderzoek naar TPS laat tot nu toe veelbelovende uitkomsten zien op verscheidene gebieden zoals pijnintensiteit, functioneren, opioïdenconsumptie en zorgkosten. Na behandeling van een TPS nam de pijn af (NRS-score daalde 17%), verbeterde het functioneren (BPI interference score verbeterde gemiddeld met 21%) en daalde de dagelijkse opioïdenconsumptie met 44-69% (morphine-equivalenten per dag) (Schug, 2020). Daarnaast hadden door een TPS behandelde patiënten een lagere kans op nieuw chronisch opioïdengebruik of, indien zij al pre-existent chronisch opioïden gebruikten, een grotere kans om te stoppen of te minderen dan patiënten die niet behandeld waren door een TPS (Buys, 2020b). Bovendien is het zeer aannemelijk dat een TPS kosteneffectief zal zijn (Slepian, 2020). Het onderzoek dat gedaan is, is echter nog niet van hoge kwaliteit. Gerandomiseerde studies met een controlegroep ontbreken. Onderzoek naar de invloed van TPS op de precieze incidentie van chronisch postoperatieve pijn is nog niet gepubliceerd (Katz, 2015).

De werkgroep beschrijft in deze module in hoeverre TPS een rol kan hebben bij het postoperatieve pijn beleid en welke patiënten hiervoor in aanmerking zouden komen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd gezien het organisatorische karakter van deze module en de specifieke Nederlandse setting. Er is wel een oriënterende search uitgevoerd naar alle gepubliceerde literatuur over TPS. Een samenvatting van deze studies kan worden teruggevonden in de evidence tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Admiraal, M., et al., Current multidisciplinary approaches to preventing chronic postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2021. 127(3): p. 331-335.
- Buys, M.J., et al., Multidisciplinary Transitional Pain Service for the Veteran Population. *Fed Pract*, 2020a. 37(10): p. 472-478.
- Buys, M.J., et al., Opioid use among veterans undergoing major joint surgery managed by a multidisciplinary transitional pain service. *Reg Anesth Pain Med*, 2020b. 45(11): p. 847-852.
- Glare, P., K.R. Aubrey, and P.S. Myles, Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*, 2019. 393(10180): p. 1537-1546.
- Huang, A., J. Katz, and H. Clarke, Ensuring safe prescribing of controlled substances for pain following surgery by developing a transitional pain service. *Pain Manag*, 2015. 5(2): p. 97-105.
- Huang, A., et al., Chronic postsurgical pain and persistent opioid use following surgery: the need for a transitional pain service. *Pain Manag*, 2016. 6(5): p. 435-43.
- Jensen, T.S., A. Stubhaug, and H. Breivik, Important development: Extended Acute Pain Service for patients at high risk of chronic pain after surgery. *Scand J Pain*, 2016. 12: p. 58-59.
- Katz, J., et al., The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res*, 2015. 8: p. 695-702.
- Parsons, B., et al., Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the

United States. J Pain Res, 2013. 6: p. 459-69.

Schug SA, P.G., Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, Acute Pain Management: Scientific Evidence (5th edition). 2020 Melbourne: ANZCA & FPM.

Slepian, P.M., et al., Engagement with Manage My Pain mobile health application among patients at the Transitional Pain Service. Digit Health, 2020. 6: p. 2055207620962297.

Sun, E.C., et al., Making a business plan for starting a transitional pain service within the US healthcare system. Reg Anesth Pain Med, 2021. 46(8): p. 727-731.

Tiippana, E., et al., New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic. Scand J Pain, 2016. 12: p. 19-24.

Vetter, T.R. and Z.N. Kain, Role of the Perioperative Surgical Home in Optimizing the Perioperative Use of Opioids. Anesth Analg, 2017. 125(5): p. 1653-1657.

Pijndiagnostiek

Een goede diagnostiek van postoperatieve pijn is essentieel voor een effectieve en veilige behandeling. De uitkomst van diagnostische vragen en observaties is de leidraad om te komen tot een op de patiënt afgestemde pijnbehandeling. Ondanks dat pijn multidimensioneel bepaald is en de pijnbeleving zodoende wordt beïnvloed door fysieke, psychische, sociale en spirituele factoren, lijken we in de praktijk vooral oog te hebben voor de fysieke component. Er is veel literatuur over welke pijnmeetinstrumenten gebruikt zouden moeten worden bij welke groep patiënten. In de postoperatieve pijndiagnostiek worden vooral die instrumenten gebruikt om een (snelle) indruk te krijgen van de door de patiënt aangegeven intensiteit van de pijn of de kans dat pijn aanwezig is bij patiënten die niet kunnen communiceren over hun pijn. Het is moeilijk om deze gegevens juist te interpreteren. Daarnaast is het de vraag hoe lang en hoe vaak pijndiagnostiek gedaan zou moeten worden in de postoperatieve periode. Het juist interpreteren van diagnostische gegevens wordt beïnvloed door het potentiële nocebo-effect van het vragen naar pijn en wat de hoogte van een pijnscore precies zegt in het geval van een individuele patiënt.

De uitgangsvraag voor deze module is:

Op welke manieren kan een goede pijndiagnostiek de adequate behandeling van postoperatieve pijn ondersteunen?

Omdat in eerdere richtlijnen uitgebreid aandacht is besteed aan de rationale van instrumenten die gebruikt kunnen worden ten behoeve van pijndiagnostiek, geven we in deze module een samenvatting van eerder besproken literatuur inclusief een aantal recentere artikelen met betrekking tot dit onderwerp. Verder bespreken we enkele overwegingen die belangrijk zijn in de uitvoering van pijndiagnostiek met meetinstrumenten. De relevante klinische vraag "hoe lang" en "hoe vaak er aandacht zou moeten zijn voor pijndiagnostiek bij de postoperatieve patiënt" wordt regelmatig gesteld. Omdat deze vraag niet beantwoord kan worden door literatuuronderzoek is ervoor gekozen om deze vraag in deze module aan bod te laten komen aan de hand van een recent uitgevoerde Delphi-studie in Nederland.

Deze module bevat de volgende submodules:

- Submodule 1 Pijndiagnostiek
- Submodule 2 Frequentie en duur van pijndiagnostiek

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Pijndiagnostiek

Uitgangsvraag

Welke instrumenten zijn bruikbaar ten behoeve van pijndiagnostiek? En welke overwegingen spelen hierbij een rol?

Aanbeveling

Zelfrapportage

Gebruik bij voorkeur een gevalideerd unidimensioneel pijnmeetinstrument aangepast aan de situatie en aan het type patiënt.

Stel daarnaast vast of de pijn acceptabel is voor de patiënt en in hoeverre pijn het lichamelijk functioneren beïnvloedt.

Pijnobservatie

Voer regelmatig een pijnbeoordeling uit met behulp van een pijnobservatieschaal bij patiënten met een uitingbeperking.

Kies hiervoor een geschikte beoordelingsschaal afhankelijk van de situatie en het type patiënt en interpreteer deze in overeenstemming met de klinische toestand van de patiënt.

Neuropathische pijn

Beoordeel neuropathische pijn bij patiënten op indicatie met behulp van een geschikte beoordelingsschaal afhankelijk van de situatie en het type patiënt in overeenstemming met de klinische toestand van de patiënt.

Positieve gespreksvoering en comfortscores

Overweeg het gebruik van positieve gespreksvoering teneinde nocebo-opwekkende bewoordingen te vermijden. Gebruik voor pijndiagnostiek echter de gangbare meetinstrumenten.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat een goede pijndiagnostiek belangrijk is om een adequate postoperatieve pijnbehandeling te kunnen geven. Het nut van het meten van (de kans op) pijn middels pijnmeetinstrumenten en pijnobservatieschalen is in de literatuur goed aangetoond. Dat er de afgelopen jaren ook kanttekeningen worden geplaatst bij bijvoorbeeld het eenzijdig focussen op een getal (pijnscore), en op het mogelijke nocebo-effect dat het vragen naar pijn kan hebben, is een gegeven en vereist verder onderzoek.

Op basis van een ongepubliceerde 'scoping review' zijn hieronder de volgende elementen beschreven die van belang zijn;

1. Zelfrapportage
 - 1.1 Unidimensioneel
 - 1.2 Multidimensioneel
2. Pijnobservatie

- 2.1 IC gesedeerd
- 2.2 Ouderen met uitsingsbeperking
- 3. Neuropathische pijn
- 4. Comfort

1. Zelfrapportage

1.1 Unidimensionele meting van pijnintensiteit

Door de patiënt gerapporteerde metingen van pijnintensiteit zijn bekend als categorische schalen, zoals: 5- en 7-punts visuele beoordelingsschaal (VRS), de 11-punts numerieke beoordelingsschaal (NRS) en de 10 cm/100 mm visuele analoge schaal (VAS). VAS-, NRS- en VRS-responsschalen zijn over het algemeen betrouwbaar en valide, en maken meestal deel uit van de primaire uitkomstmaat in klinische onderzoeken naar pijnbehandelingen (Hjermstad, 2011), (Safikhani, 2018). In de meeste situaties is aangetoond dat deze schalen voldoende gevoelig zijn voor veranderingen in pijn die samenhangen met de behandeling in veel populaties en instellingen (Jensen, 2002). Een aanzienlijk nadeel is echter dat deze schalen slechts één component van de pijnervaring, pijnintensiteit, evalueren en daarom niet de complexiteit van de pijnervaring of verbeteringen als gevolg van symptoomfluctuatie weergeven. (Karcioglu, 2018). In een Nederlandse studie van Van Boekel (2017) werd bijvoorbeeld waargenomen dat lage pijnscores niet garanderen dat patiënten hun pijn acceptabel vinden. Hoge pijnscores betekenden ook niet altijd dat patiënten hun pijn onacceptabel vonden (Van Boekel, 2017). En ondanks een hoge pijnscore was één op de vijf patiënten bereid om hun pijn te accepteren en tegelijkertijd de vereiste fysieke activiteiten uit te voeren. (J. F. M. Van Dijk, 2012). In een ander Nederlands onderzoek kon de NRS onvoldoende onderscheid maken tussen patiënten die aanvullende opioïden wensten en patiënten die dat niet wilden. (J. F. M. van Dijk, 2015). Aan de andere kant verschillen sommige zorgverleners en patiënten in hun interpretatie van de postoperatieve NRS-scores, waardoor pijnagnostiek onduidelijk is. Deze resultaten suggereren dat pijnbehandeling moet worden geleid door de vele dimensies van de pijnervaring van de patiënt, niet alleen door NRS-afkappunten (Van Boekel, 2017).

1.1.1 Numerical rating scale (NRS)

De NRS is een enkele 11-punts numerieke schaal die breed gevalideerd is voor alle patiëntcategorieën (Breivik, 2008). De NRS is potentieel superieur aan de VRS of VAS (Safikhani, 2018). De NRS kan zowel mondeling als schriftelijk worden gebruikt en bleek responsiever te zijn, met een hogere patiëntacceptatie en betere psychometrische eigenschappen (Safikhani, 2018). Gegevens verkregen via NRS zijn eenvoudig te documenteren, intuïtief te interpreteren en voldoen aan de wettelijke vereisten voor pijnbeoordeling en documentatie (Karcioglu, 2018). Deze schaal wordt veel gebruikt vanwege de minimale vertaalproblemen, wat het gebruik van de NRS in verschillende culturen en talen ondersteunt (Langley & Sheppard, 1985).

1.1.2 Visual analogue scale (VAS)

De VAS is een doorlopende schaal van 100 mm lang die een horizontale (HVAS) of verticale (VVAS) lijn kan bevatten. Aan het ene uiterste van de lijn staat een verbale beschrijving van "geen pijn", terwijl het andere uiterste de "ergst denkbare pijn" vertegenwoordigt (Langley & Sheppard, 1985), (Karcioglu, 2018). De

voordelen van de VAS zijn onder meer dat het een eenvoudig te gebruiken instrument is en zeer gevoelig bij het detecteren van behandelingseffecten (Langley 1985; Myles, 2005). De VAS bleek gevoeliger te zijn dan een vierpunts VRS (Safikhani, 2018; Thong, 2018).

Nadelen zijn dat het meestal onpraktisch is om te gebruiken in noodsituaties waar abstractie nodig is of de mogelijkheid om een potlood te gebruiken (Cook, 1999), of in de onmiddellijke postoperatieve zorg vanwege voorbijgaande anesthesiegerelateerde cognitieve stoornissen en verminderde gezichtsscherpte (Schug, 2020).

1.1.3 Verbal Rating Scale (VRS)

Verbal Pain Scores (VPSs), VRS of Verbal Descriptor Scales (VDS) bevatten woorden die oplopende pijnintensiteit zouden moeten beschrijven. Patiënten kiezen het woord dat het beste hun pijnintensiteit omschrijft. Gebruikte woorden variëren van vier (*none, mild, moderate, severe*) tot 15 (Gracely, 1978). Een belangrijke beperking is echter dat ze onbruikbaar zijn bij beperkte woordenschat of cognitieve beperking. (Myles, 1999), (Myles & Urquhart, 2005) Ook bieden ze niet het aantal keuzes als bij de NRS of VAS, wat ze minder precies maakt (Karcioglu, 2018).

Rationale van de overweging: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Uit de literatuur blijkt dat de NRS potentieel superieur is aan de VRS of VAS. Zowel de NRS, VRS of VAS werken echter allemaal redelijk goed voor de beoordeling van pijnintensiteit bij volwassenen (Karcioglu, 2018), (Safikhani, 2018), (Hjermstad, 2011).

In plaats van het type unidimensionale pijnschaal dat wordt gebruikt, zijn de belangrijkste keuze de klinische omstandigheden die verband houden met het gebruik ervan, zoals: een gestandaardiseerde keuze van ankerdescriptoren, wijze van afnemen, tijdschema's, informatie met betrekking tot het gebruik van deze schalen, interpretatie van de cut-off's en de klinische relevantie daarvan voor de individuele patiënt. (Hjermstad, 2011), (Gordon, 2005), (Van Boekel, 2016).

De werkgroep is van mening dat bij het gebruik van meetinstrumenten ten behoeve van pijn diagnostiek rekening gehouden moet worden met type patiënt en omstandigheden qua keuze van het meetinstrument. Verder dienen bij de interpretatie van de meetgegevens overige klinische bevindingen, bijvoorbeeld wat betreft het functioneren, meegenomen te worden als basis voor pijnbehandeling.

1.2 Multidimensionele meting

Een uitgebreide pijnbeoordeling omvat zowel de unidimensionale meting van pijnintensiteit als de multidimensionele evaluatie van de pijnperceptie (Wagemakers, 2019) (Karcioglu, 2018) (Breivik, 2008). Dit is met name belangrijk op indicatie, als meer informatie over pijn belangrijk is, zoals voor chirurgische patiënten die al chronische pijn hebben, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van chronische pijn of die aan kanker gerelateerde pijn hebben (Hjermstad, 2011). Multidimensionele schalen zijn beschikbaar, waaronder de uitgebreide McGill Pain Questionnaire (MPQ) en de Brief Pain Inventory (BPI).

De MPQ, gemaakt door Melzack en Torgerson, beoordeelt pijn in verschillende dimensies en is gebaseerd op beschrijvende woorden die patiënten kunnen kiezen om hun pijn het beste uit te drukken (Langley & Sheppard, 1985) (Wagemakers, 2019).

Er zijn twee belangrijke afgeleiden van de MPQ gemaakt, de kortere vormen (SF)-MPQ en de SF-MPQ-2, waarvan de verminderde lengte, formaat en schaal maken dat ze gemakkelijker in te vullen zijn en zo gevoeliger voor verandering zijn. De BPI beoordeelt snel de ernst van pijn en de impact ervan op het functioneren. De korte vragenlijst is binnen 5 minuten in te vullen (Cleeland, 1994).

Om snel acceptabiliteit en functioneren bij pijn aan bed te kunnen diagnosticeren, kan gebruik worden gemaakt van de vraag of de pijn acceptabel is (ja/nee), in combinatie met de gemakkelijk toepasbare Functional Activity Score (FAS). Deze is beschreven door Scott en McDonald (Scott 2005) en aangenomen door het Australian and New Zealand College of Anaesthetists. De FAS, aanbevolen in verschillende tekstboeken (Macintyre 2008; MacIntyre 2009), is al geïntegreerd in de Australische en Nieuw-Zeelandse richtlijn voor acute pijnbehandeling sinds 2016 (Schug 2016). De FAS is ontworpen om aan het bed te worden toegepast en is een eenvoudige categorische score van drie niveaus om te beoordelen of de patiënt bij zijn of haar huidige niveau van pijn passende activiteiten kan ondernemen. Hij is gebaseerd op het gegeven dat de afdelingsverpleegkundigen weten welke handelingen een patiënt zou moeten kunnen verrichten, gezien de tijd na operatie en eventuele comorbiditeit van de patiënt. (Helfand 2009). Enkele voorbeelden van operatiespecifieke protocollen zijn het vermogen om dertig minuten op een stoel te zitten op de eerste ochtend nadat een patiënt een laparotomie heeft ondergaan en het vermogen om naar de badkamer te lopen voor een patiënt op de eerste dag na een totale heupvervanging. De prestaties van de patiënt worden gekwalificeerd als: "goed", "matig" of "slecht". Een "goed" betekent dat de patiënt alle gepaste activiteiten kan doen en niet gehinderd wordt door pijn. "Slecht" betekent dat de patiënt door de pijn totaal niet in staat is passende activiteiten te doen. "Matig" wordt gekozen wanneer noch "goed" noch "slecht" wordt waargenomen."

2. Pijnobservatie

Pijn is nog steeds een groot probleem voor ernstig zieke patiënten en ouderen met een uitingsbeperking. Op de intensive care (IC) rapporteerde ongeveer 50% van de patiënten matige tot ernstige pijn, zowel in rust als tijdens routineprocedures (Rijkenberg, 2015). Inadequate pijnbeoordeling en de resulterende ontoereikende behandeling van pijn bij ernstig zieke volwassenen zijn in verband gebracht met nadelige effecten zoals een verhoogd infectiepercentage, langdurige mechanische ventilatie, hemodynamische stoornissen, delirium, gecompromitteerde immuniteit (Georgiou, 2015), postoperatief myocardinfarct, onvoldoende slaap en het risico op het ontwikkelen van een posttraumatische stressstoornis (Rijkenberg, 2015).

2.1 Pijnobservatieschalen bij IC-patiënten

In gevallen waarin patiënten ernstig ziek en/of geïntubeerd zijn, zijn ze gewoonlijk niet in staat verbaal pijn te melden als gevolg van veranderde orale communicatie (bijv. endotracheale intubatie) en/of veranderde bewustzijnsniveaus (bijv. sedatie, delirium). Bij gebrek aan zelfrapportage vormen pijngedragingen zoals grimassen in het gezicht, huilen en beademingscompliance de basis voor het identificeren en evalueren van de mate van pijn van de patiënt (Varndell, 2017). Dus zijn observationele beoordelingsinstrumenten met unidimensionele metingen met meerdere domeinen of multidimensionele metingen gewenst om acute pijn te

evalueren bij niet verbaal communicerende kritisch zieke patiënten (Herr, 2011). (Herr, 2011). Enkele van de aanbevolen instrumenten om pijn bij deze patiënten te beoordelen die betrouwbaar en valide zijn voor gebruik in een dagelijkse klinische setting, zijn de Behavioral Pain Scale (BPS) en de Critically Ill Pain Observation Tool (CPOT) (Rijkenberg., 2015), FLACC, PAINAD, and NVPS (Varndell, 2017). Bovendien lijkt de CPOT ook effectief te zijn voor de detectie van pijn bij patiënten met electieve hersenchirurgie en na een open hart operatie (Echegaray-Benites, 2014) (Marmo & Fowler, 2010).

Zie ook de [richtlijn analgesie en sedatie op de IC](#).

2.2 Ouderen met uitingsbeperking

Voor oudere patiënten die niet goed kunnen communiceren over hun pijn zijn eveneens een aantal observatieschalen getest en vertaald in het Nederlands, te weten:

- Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS) (Herk, 2009), ook te gebruiken bij jongere patiënten en bij patiënten met lichte tot matige dementie
- DOLOPLUS-2, te gebruiken bij ouderen met een uitingsbeperking (Pickering, 2010)
- Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) (Warden, 2003) voor patiënten met ernstige dementie
- Pain Assessment Check List for Seniors with Severe Dementia – (Dutch PACSLAC-D) (Zwakhalen, 2007) voor patiënten met ernstige dementie.

Zie hiervoor ook de [Verenso richtlijn pijn](#).

Rationale van de overweging: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De Society of Intensive Care Medicine beveelt aan om pijn routinematig te controleren bij alle volwassen IC-patiënten (Barr, 2013) en pijnbeoordeling moet worden opgenomen in de dagelijkse praktijk (Georgiou, 2015). Bovendien was pijnbeoordeling met intervallen van 4 uur geassocieerd met significante verbeteringen in pijnbehandeling zonder een toename van bijwerkingen (Erdek & Pronovost, 2004).

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat pijnbeoordeling via een pijnobservatieschaal regelmatig moet worden uitgevoerd bij patiënten met een uitingsbeperking. Bovendien moet de geschikte beoordelingsschaal worden gekozen en geïnterpreteerd in overeenstemming met de klinische toestand van de patiënt. Ook dienen pijninterventies opgevolgd te worden door een nieuwe pijnbeoordeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute pijn kan betrouwbaar worden beoordeeld, zowel in rust als tijdens beweging, met eendimensionale hulpmiddelen zoals numerieke beoordelingsschalen of visueel analoge schalen (Breivik, 2008), (J. F. Van Dijk, 2012). Beoordeling van de intensiteit van acute pijn in rust na de operatie is belangrijk voor het comfort van de patiënt. Behandeling van dynamische pijn tijdens mobilisatie, diep ademhalen en hoesten is echter cruciaal voor het verminderen van het risico op cardiopulmonale en trombo-embolische complicaties na een operatie.

(Breivik, 2008), (J. F. Van Dijk, 2012).

Zelfrapportages zijn tot dusver het meest nauwkeurige en betrouwbare bewijs van het bestaan van pijn (Follin & Charland, 1997), (Karcioglu, 2018). Hoewel bekend is dat door patiënten gerapporteerde pijnintensiteit vaak in twijfel wordt getrokken en men op eigen inschatting vertrouwt, is de waarde van de beschrijving van de patiënt bewezen op theoretische basis en in de praktijk en cruciaal voor een adequate pijnbehandeling. (Perry & Heidrich, 1982), (Karcioglu, 2018), (J. F. M. van Dijk, 2017). Pijnscores kunnen echter sterk variëren per individuele patiënt, ook tussen patiënten met vergelijkbare chirurgische procedures, waardoor de diagnose van pijn een multifactorieel probleem is dat grote voorzichtigheid vereist (Van Boekel, 2016). Zelfrapportages kunnen ook de perceptie van de patiënt over pijn en overtuigingen weerspiegelen (Jensen, 2017). Daarom is het belangrijk om rekening te houden met andere factoren van de pijnervaring bij het interpreteren van pijnmetingen, zoals levensgebeurtenissen, familie en werkomgeving, of zelfs seizoensinvloeden (Wagemakers, 2019), (Jensen, 2017), (Manias, 2004), (J. F. M. van Dijk, 2016). De hoogte van de pijnscore is zodoende ook slechts een middel en eerste indicatie om verder in gesprek te gaan met de patiënt over diens pijn en behandeling daarvan, teneinde onder- en overbehandeling te voorkomen (J. F. M. van Dijk, 2016), (Van Boekel, 2016). Andere uitkomstmaten van pijnbehandeling, zoals mate van comfort of het acceptabel zijn van pijn en de mogelijkheid tot lichamelijk functioneren dienen meegenomen te worden in de beslissing tot pijnbehandeling (Van Boekel, 2016). Eenvoudige meetinstrumenten zoals de Functional Activity Scale (FAS) zijn hiervoor beschreven (Van Boekel, 2016) (Scott, 2008).

Uiteindelijk is “geen pijn” niet het doel dat moet worden nagestreefd bij het meten en behandelen van pijn, maar acceptabele pijn waarbij iemand kan functioneren (T. H. Lee, 2016), (Levy, 2018). Om deze reden moet een herbeoordeling, breder dan alleen een pijnscore, tijdig worden voltooid om te bepalen of de interventie werkt of dat de patiënt nadelige effecten ervaart. De evaluatie bestaat uit een beoordeling van de pijn en hoe het dagelijks functioneren het vermogen om vooruitgang te boeken in de richting van behandelingsdoelen beïnvloedt. Direct na een grote buikoperatie kan het doel van pijnbehandeling bijvoorbeeld het vermogen van de patiënt zijn om adem te halen en te hoesten zonder onacceptabele pijn. Later kan het doel van pijnbehandeling zijn om zonder beperking vanwege pijn rechtop in bed te zitten of naar de badkamer te lopen (The Joint Commission, 2017).

Zoeken en selecteren

Voor bovenstaande vraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en zijn onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, Lutgendorf S, Berbaum ML, Berbaum KS, Logan H, Spiegel D. Adjunctive non-

- pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1486-90. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02162-0. PMID: 10801169.
- Langley, G. B., & Sheppard, H. (1985). The visual analogue scale: Its use in pain measurement. *Rheumatology International*, 5(4), 145–148. <https://doi.org/10.1007/BF00541514>
- Lee, J. S., Hobden, E., Stiell, I. G., & Wells, G. A. (2003). Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Academic Emergency Medicine*, 10(10), 1128–1130. [https://doi.org/10.1197/S1069-6563\(03\)00372-5](https://doi.org/10.1197/S1069-6563(03)00372-5)
- Lee, T. H. (2016). Zero pain is not the goal. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(15), 1575–1577. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1912>
- Levy, N., Sturgess, J., & Mills, P. (2018). "Pain as the fifth vital sign" and dependence on the "numerical pain scale" is being abandoned in the US: Why? *British Journal of Anaesthesia*, 120(3), 435–438. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.098>
- Machata, A. M., Kabon, B., Willschke, H., Fäßler, K., Gustorff, B., Marhofer, P., & Curatolo, M. (2009). A new instrument for pain assessment in the immediate postoperative period. *Anaesthesia*, 64(4), 392–398. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05798.x>
- Macintyre, P., et al. (2008; 148). *Clinical Pain Management Second Edition: Acute Pain, Volume 1*, Taylor & Francis.
- MacIntyre PE, S. D. (2009; 1043). *Acute Pain Management and Acute Pain Services. Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine.* M. J. Cousins, P. O. Bridenbaugh, D. B. Carr and T. T. Horlocker, Lippincott Williams & Wilkins.
- Main, C. J. (2016). Pain assessment in context. *Pain*, 157(7), 1387–1399.
- Manias, E., Bucknall, T., & Botti, M. (2004). Assessment of patient pain in the postoperative context. *Western Journal of Nursing Research*, 26(7), 751–769. <https://doi.org/10.1177/0193945904267699>
- Marmo, L., & Fowler, S. (2010). Pain Assessment Tool in the Critically Ill Post-Open Heart Surgery Patient Population. *Pain Management Nursing*, 11(3), 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2009.05.007>
- Mathieson, S., Maher, C. G., Terwee, C. B., Folly De Campos, T., & Lin, C. W. C. (2015). Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(8), 957–966. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.03.010>
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*, 30(2), 191–197. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91074-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91074-8)
- Myles, P. S., Troedel, S., Boquest, M., & Reeves, M. (1999). The pain visual analog scale: Is it linear or nonlinear? *Anesthesia and Analgesia*, 89(6), 1517–1520. <https://doi.org/10.1097/00000539-199912000-00038>
- Myles, P. S., & Urquhart, N. (2005). The linearity of the visual analogue scale in patients with severe acute pain. *Anaesthesia and Intensive Care*, 33(1), 54–58. <https://doi.org/10.1177/0310057x0503300108>
- Nowak H, Zech N, Asmussen S, Rahmel T, Tryba M, Oprea G, Grause L, Schork K, Moeller M, Loeser J, Gyarmati K, Mittler C, Saller T, Zagler A, Lutz K, Adamzik M, Hansen E. Effect of therapeutic suggestions during general anaesthesia on postoperative pain and opioid use: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 Dec 10;371:m4284. doi: 10.1136/bmj.m4284. PMID: 33303476; PMCID: PMC7726311.
- Perry, S., & Heidrich, G. (1982). Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. *Pain*, 13(3), 267–280. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(82\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(82)90016-1)
- Pickering, G.,, Reliability study in five languages of the translation of the pain behavioural scale Doloplus. *Eur J Pain*, 2010. 14(5): p. 545 e1-10.
- Rijkenberg, S., Stilma, W., Endeman, H., Bosman, R. J., & Oudemans-van Straaten, H. M. (2015). Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral pain scale versus critical-care pain observation tool. *Journal of Critical Care*, 30(1), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.007>
- Rothman, M., Vallow, S., Damaraju, C. V., & Hewitt, D. J. (2009). Using the patient global assessment of the method of pain control to assess new analgesic modalities in clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*, 25(6), 1433–1443. <https://doi.org/10.1185/03007990902862032>
- Safikhani, S., Gries, K. S., Trudeau, J. J., Reasner, D., Rüdell, K., Coons, S. J., Bush, E. N., Hanlon, J., Abraham, L., & Vernon, M. (2018). Response scale selection in adult pain measures: Results from a literature review. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 2. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0053-6>
- Schug, S. A., et al. (2016). "Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015." *Med J Aust* 204(8): 315-317.
- Schug, S. A., Scott, D. A., Mott, J. F., Halliwell, R., Palmer, G. M., & Alcock, M. (2020). *Acute Pain Management: Scientific*

- Evidence 5th edition (Working Group of Medicine Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (ed.); 5th ed.). ANZCA & FPM. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00066.x>
- Scott, D. A., W. McDonald (2005). Acute pain management performance measurement toolkit. Melbourne, Victorian Quality Council, Department of Human Services.
- Scott DA & McDonald WM (2008) Assessment, measurement and history. In: Clinical Pain Management: Acute Pain 2nd edn. Macintyre PE, Rowbotham D and Walker S (eds). London, Hodder Arnold.
- Shah NM, Andriani LA, Mofidi JL, Ingraham CF, Tefera EA, Iglesia CB. Therapeutic Suggestion in Postoperative Pain Control: A Randomized Controlled Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021 Jul 1;27(7):409-414. doi: 10.1097/SPV.0000000000000906. PMID: 32541300.
- Svensson, I., Sjöström, B., & Haljamäe, H. (2001). Influence of expectations and actual pain experiences on satisfaction with postoperative pain management. *European Journal of Pain*, 5(2), 125–133. <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0227>
- The Joint Commission. (2017). Joint Commission R3 Report Issue 11: Pain assessment and management standards for hospitals. A Complimentary Publication of The Joint Commission, 11, 1–7.
- Thong, I. S. K., Jensen, M. P., Miró, J., & Tan, G. (2018). The validity of pain intensity measures. *Scandinavian Journal of Pain*, 18(1).
- Van Boekel, R. L. M., Timmerman, H., Bronkhorst, E. M., Ruscheweyh, R., Vissers, K. C. P., & Steegers, M. A. H. (2020). Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in Dutch Healthy Volunteers. *Pain Research and Management*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1050935>
- van Boekel RLM, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst E, Lerou JGC, Steegers MAH. Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177345. doi:10.1371/journal.pone.0177345
- Van Boekel, R. L. M., Vissers, K. C. P., Van De Vossenbergh, G., De Baat-Ananta, M., Van Der Sande, R., Scheffer, G. J., & Steegers, M. A. H. (2016). Comparison of epidural or regional analgesia and patient-controlled analgesia. *Clinical Journal of Pain*, 32(8), 681–688. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000315>
- Van Boekel, R. L. M., Vissers, K. C. P., van der Sande, R., Bronkhorst, E., Lerou, J. G. C., & Steegers, M. A. H. (2017). Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *Plos One*, 12(5), e0177345. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0177345>
- van Dijk, J. F. M., Kappen, T. H., Schuurmans, M. J., & van Wijck, A. J. M. (2015). The Relation Between Patients' NRS Pain Scores and Their Desire for Additional Opioids after Surgery. *Pain Practice*, 15(7), 604–609. <https://doi.org/10.1111/papr.12217>
- van Dijk, J. F. M., Schuurmans, M. J., Alblas, E. E., Kalkman, C. J., & van Wijck, A. J. M. (2017). Postoperative pain: knowledge and beliefs of patients and nurses. *Journal of Clinical Nursing*, 26(21–22), 3500–3510. <https://doi.org/10.1111/jocn.13714>
- Van Dijk, J. F. M., Van Wijck, A. J. M., Kappen, T. H., Peelen, L. M., Kalkman, C. J., & Schuurmans, M. J. (2012). Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: A cross-sectional study. *International Journal of Nursing Studies*, 49(1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.07.009>
- van Dijk, J. F. M., Vervoort, S. C. J. M., van Wijck, A. J. M., Kalkman, C. J., & Schuurmans, M. J. (2016). Postoperative patients' perspectives on rating pain: A qualitative study. *International Journal of Nursing Studies*, 53(August), 260–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.08.007>
- Van Dijk, J. F., Van Wijck, A. J., Kappen, T. H., & Schuurmans, M. J. (2012). Postoperative pain assessment should not be solely based on numeric ratings! Commentary on van Dijk (2011). *International Journal of Nursing Studies*, 49(5), 631–633. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.11.017>
- Varelmann D, Pancaro C, Cappiello E, Camann W. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth Analg* 2010; 110: 868–70
- Varndell, W., Fry, M., & Elliott, D. (2017). A systematic review of observational pain assessment instruments for use with nonverbal intubated critically ill adult patients in the emergency department: an assessment of their suitability and psychometric properties. *Journal of Clinical Nursing*, 26(1–2), 7–32. <https://doi.org/10.1111/jocn.13594>
- Wagemakers, S. H., Van Der Velden, J. M., Gerlich, A. S., Hindriks-Keegstra, A. W., Van Dijk, J. F. M., & Verhoeff, J. J. C. (2019). A systematic review of devices and techniques that objectively measure patients' pain. *Pain Physician*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.22.1>
- Warden, V., A.C. Hurley, and L. Volicer, Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*, 2003. 4(1): p. 9-15.

- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L. A., & Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 138(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.033>
- Yazici Sayin, Y., & Akyolcu, N. (2014). Comparison of pain scale preferences and pain intensity according to pain scales among Turkish patients: A descriptive study. *Pain Management Nursing*, 15(1), 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.08.005>
- Zwakhalen, S.M., J.P. Hamers, and M.P. Berger, Improving the clinical usefulness of a behavioural pain scale for older people with dementia. *J Adv Nurs*, 2007. 58(5): p. 493-502.
- Attal, N., Bouhassira, D., & Baron, R. (2018). Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *The Lancet Neurology*, 17(5), 456–466. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30071-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30071-1)
- Aubrun, F., Langeron, O., Quesnel, C., Coriat, P., & Riou, B. (2003). Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*, 98(6), 1415–1421. <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00017>
- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., G  linas, C., Dasta, J. F., Davidson, J. E., Devlin, J. W., Kress, J. P., Joffe, A. M., Coursin, D. B., Herr, D. L., Tung, A., Robinson, B. R. H., Fontaine, D. K., Ramsay, M. A., Riker, R. R., Sessler, C. N., Pun, B., ... Jaeschke, R. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 41(1), 263–306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
- Belay Bizuneh, Y., Fitiwi Lema, G., Yilkal Fentie, D., Woldegerima Berhe, Y., & Enyew Ashagrie, H. (2020). Assessment of Patient's Satisfaction and Associated Factors regarding Postoperative Pain Management at the University of Gondar Compressive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Pain Research and Management*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8834807>
- Bennett, M. (2001). The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92(1–2), 147–157. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00482-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00482-6)
- Bouhassira, D., & Attal, N. (2011). Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain*, 152(SUPPL.3), S74–S83. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.027>
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., Cunin, G., Fermanian, J., Ginies, P., Grun-Overdyking, A., Jafari-Schluep, H., Lant  ri-Minet, M., Laurent, B., Mick, G., Serrie, A., Valade, D., & Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114(1–2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., & Boureau, F. (2004). Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*, 108(3), 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024>
- Breivik, H., Borchgrevink, P. C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L., Breivik Hals, E. K., Kvarstein, G., & Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 17–24. <https://doi.org/10.1093/bja/aen103>
- Carlson, J., Youngblood, R., Dalton, J. A., Blau, W., & Lindley, C. (2003). Is patient satisfaction a legitimate outcome of pain management? *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(3), 264–275. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00677-2)
- Cepeda, M. S., Africano, J. M., Polo, R., Alcal  , R., & Carr, D. B. (2003). What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*, 105(1–2), 151–157. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00176-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00176-3)
- Chooi CS, White AM, Tan SG, Dowling K, Cyna AM. Pain vs comfort scores after Caesarean section: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):780-7. doi: 10.1093/bja/aes517. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23384734.
- Cleeland, C. S., & Ryan, K. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals, academy of medicine, Singapore*.
- Cook, A. K. R., Niven, C. A., & Downs, M. G. (1999). Assessing the Pain of People With. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(3), 421–425.
- Echegaray-Benites, C., Kapoustina, O., & G  linas, C. (2014). Validation of the use of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) with brain surgery patients in the neurosurgical intensive care unit. *Intensive and Critical Care Nursing*, 30(5), 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.04.002>
- Erdek, M. A., & Pronovost, P. J. (2004). Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *International Journal for Quality in Health Care*, 16(1), 59–64. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzh010>
- Farrar, J. T., Young, J. P., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, R. M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149–158. <https://doi.org/10.1016/S0304->

3959(01)00349-9

- Ellin, S. L., & Charland, S. L. (1997). Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma. *Annals of Pharmacotherapy*, 31(9), 1068–1076. <https://doi.org/10.1177/106002809703100917>
- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tölle, T. R. (2006). painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), 1911–1920. <https://doi.org/10.1185/030079906X132488>
- Freyenhagen, R., Tölle, T. R., Gockel, U., & Baron, R. (2016). The painDETECT project - Far more than a screening tool on neuropathic pain. *Current Medical Research and Opinion*, 32(6), 1033–1057. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1157460>
- Georgiou, E., Hadjibalassi, M., Lambrinou, E., Andreou, P., & Papathanassoglou, E. D. E. (2015). The Impact of Pain Assessment on Critically Ill Patients' Outcomes: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/503830>
- Gordon, D. B., Dahl, J. L., Miaskowski, C., McCarberg, B., Todd, K. H., Paice, J. A., Lipman, A. G., Bookbinder, M., Sanders, S. H., Turk, D. C., & Carr, D. B. (2005). American Pain Society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society quality of care task force. *Archives of Internal Medicine*, 165(14), 1574–1580. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1574>
- Gould, T. H., Crosby, D. L., Harmer, M., Lloyd, S. M., Lunn, J. N., Rees, G. A. D., Roberts, D. E., & Webster, J. A. (1992). Policy for controlling pain after surgery: Effect of sequential changes in management. *British Medical Journal*, 305(6863), 1187–1193. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6863.1187>
- Gracely, R. H., McGrath, P., & Dubner, R. (1978). Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain*, 5(1), 5–18.
- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J. A., Iannetti, G. D., Jensen, T. S., Kauppila, T., Nurmikko, T. J., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B. H., & Treede, R. D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152(1), 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>
- Helfand, M. and M. Freeman (2009). "Assessment and Management of Acute Pain in Adult Medical Inpatients: A Systematic Review." *Pain Med* 10(7): 1183-1199.
- Herr, K., Coyne, P. J., McCaffery, M., Manworren, R., & Merkel, S. (2011). Pain Assessment in the Patient Unable to Self-Report: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Management Nursing*, 12(4), 230–250. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.10.002>
- Herk R. van, D.M.v., Wit R. de, Baar FPM, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, The Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS): its dimensional structure and psychometric properties. *J Pain Manag*, 2009. 1(4): p. 357-366.
- Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Haugen, D. F., Caraceni, A., Hanks, G. W., Loge, J. H., Fainsinger, R., Aass, N., & Kaasa, S. (2011). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(6), 1073–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>
- Hobbes, A. (1995). Book Review: Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. In H. Merskey & N. Bogduk (Eds.), *Anaesthesia and Intensive Care* (2nd ed., Vol. 23, Issue 4). <https://doi.org/10.1177/0310057x9502300426>
- Hoogervorst-Schilp, J., van Boekel, R. L. M., de Blok, C., Steegers, M. A. H., Spreeuwenberg, P., & Wagner, C. (2016). Postoperative pain assessment in hospitalised patients: National survey and secondary data analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 63, 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.09.001>
- Jensen, M. P., Chen, C., & Brugger, A. M. (2002). Postsurgical pain outcome assessment. *Pain*, 99(1–2), 101–109. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00063-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00063-5)
- Jensen, M. P., Tomé-Pires, C., De La Vega, R., Galán, S., Solé, E., & Miró, J. (2017). What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? the Importance of Pain Beliefs and Pain Interference. *Clinical Journal of Pain*, 33(5), 414–421. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000429>
- Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *American Journal of Emergency Medicine*, 36(4), 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
- Krause, S. J., & Backonja, M. M. (2003). Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clinical Journal of Pain*, 19(5), 306–314. <https://doi.org/10.1097/00002508-200309000-00004>
- Kunz, M., The Pain Assessment in Impaired Cognition scale (PAIC15): a multidisciplinary and international approach to

develop and test a meta-tool for pain assessment in impaired cognition, especially dementia. Eur J Pain, 2019.

Lang EV, Hasiopoulou O, Koch T, Can words hurt? Patientprovider interactions during invasive procedures. Pain 2005; 114: 303–9

Frequentie en duur van pijn diagnostiek

Uitgangsvraag

Hoe lang en hoe vaak moet er aandacht zijn voor pijn diagnostiek bij de postoperatieve patiënt?

Aanbeveling

Meet minimaal elke acht uur pijn bij chirurgische patiënten waarbij pijn redelijkerwijs een te veronderstellen probleem zou kunnen zijn, voor zo lang als klinisch noodzakelijk wordt geacht.

Overwegingen

Een aangepaste e-Delphi-studie is uitgevoerd om een nationale consensus te bereiken over (routinematige) pijnbeoordeling voor volwassen patiënten in een ziekenhuisomgeving in Nederland, inclusief frequentie en duur. De studie bestond uit een pilotstudie en een aangepaste online vragenlijst in drie rondes. De methoden en resultaten van de e-Delphi-studie staan beschreven in de bijlage. (Soraya, 2022)

Consensus werd bereikt over de indicatie van pijnbeoordeling voor 144 (94%) patiëntengroepen. De belangrijkste was de groep: "Patiënten die een ingreep of operatie ondergaan, ongeacht de aard van de ingreep of operatie". In de gegeven commentaren waren de respondenten verdeeld in de wens om pijn altijd te beoordelen versus de wens dat patiënten zelf hun pijn rapporteren. Anderen meldden consequent gedurende de hele studie dat pijnbeoordeling in het algemeen plaats moet maken voor comfortbeoordeling, waarbij pijn slechts één item van comfort is en alleen moet worden beoordeeld als dat relevant is. Daarbij wordt ook verwezen naar het feit dat pijnbehandeling niet alleen gebaseerd moet zijn op de pijnbeoordeling, maar dat zorgverleners ook moeten beoordelen of de pijn draaglijk is, inclusief de mate van functioneren op dat moment. (van Boekel, 2017)

Voor de frequentie van de pijnbeoordeling varieerden de meeste gegeven antwoorden tussen "om de acht uur (drie keer per dag)" of "meer op indicatie", en "op indicatie". Bij de meeste patiëntengroepen werd er niet in geslaagd consensus te bereiken over de frequentie. De frequentie van om de acht uur is afkomstig uit de VMS-praktijk gids van het thema "Vroege herkenning en behandeling van pijn". (Vroege herkenning en behandeling van pijn - VMSzorg) De VMS-richtlijn van driemaal daags pijnbeoordeling is ontwikkeld om de kwaliteit van de geleverde zorg te bewaken door de transparantie van de geleverde zorg te vergroten en de patiënt meer zeggenschap te geven. Niettemin kunnen neveneffecten zoals bureaucratie, defensieve geneeskunde, gesjoemel met cijfers en handelingen die de kwaliteit van de zorg kunnen verslechteren om kunstmatig "goed" te scoren op de gemeten indicator, ook de uitkomst beïnvloeden. (Berg, 2005) Daarom moet de nadruk blijven liggen op interne kwaliteitsverbetering van de patiëntenzorg, en niet alleen op externe verantwoording (van Boekel, 2014). De gegevens laten een tweedeling zien in panelleden die deze gestandaardiseerde richtlijnen willen handhaven en anderen die pijn op indicatie willen beoordelen. Dit kan een verklaring zijn voor het feit dat er geen consensus is bereikt over de frequentie van pijnbeoordeling voor de meeste patiëntengroepen. Er is echter wel consensus bereikt bij de groep "Patiënten die een ingreep of operatie ondergaan, ongeacht de aard van de ingreep of operatie". Hierbij achten de respondenten de frequentie: "Om de acht uur (drie keer per dag), of vaker op indicatie" van belang.

Verder meldden de panelleden dat pijn beoordeeld moet worden 'zo lang als klinisch noodzakelijk' voor alle 54 (35%) patiëntengroepen die consensus bereikten over de duur. Deze gegevens laten een verschuiving zien

in de wens van panelleden om pijn te beoordelen op basis van hun klinische expertise in plaats van vast te houden aan de routinematige klinische praktijk.

Rationale van de overweging: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Conclusie:

Vanwege het belang van pijn diagnostiek is pijnmeting belangrijk. In de Delphi-studie is consensus bereikt over dat bij de groep patiënten die een chirurgische behandeling ondergaan pijn gemeten moet worden. Er is tevens consensus over dat bij deze groep om de acht uur of vaker indien nodig en zo lang als klinisch noodzakelijk is, gemeten moet worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Over het nut van pijnmeting is veel bekend in de literatuur. Echter, over hoe vaak en bij wie pijn gemeten moet worden is nauwelijks iets geschreven. Opmerkelijk is dat in een studie in 2016 is aangetoond dat de implementatie van pijnmeting in Nederlandse ziekenhuizen niet conform de destijds geldende richtlijnen werd uitgevoerd. Ook niet in medische centra waar scholing- en trainingsprogramma's voorhanden zijn (Hoogervorst-Schilp, 2016). Op dit moment is de frequentie en duur van pijnmeting in een ziekenhuisomgeving niet volledig vastgelegd in de huidige nationale richtlijnen.

Zoeken en selecteren

Voor bovenstaande vraag is gezien de aard van de vraag en de specifieke Nederlandse context geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De verwachting is ook dat er geen literatuur beschikbaar is over dit onderwerp. In dit kader is er gebruik gemaakt van een Delphi-studie over dit onderwerp. Deze studie had tot doel om een nationale consensus te bereiken gebaseerd op de meningen van zorgverleners over de indicatie, frequentie en duur van pijnbeoordeling voor verschillende groepen volwassen patiënten in Nederlandse ziekenhuizen.

De Delphi-studie is beschreven in de bijlage. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en zijn onderbouwd door de Delphi-studie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Berg, M., Meijerink, Y., Gras, M., Goossensen, A., Schellekens, W., Haeck, J., ... & Kingma, H. (2005). Feasibility first: developing public performance indicators on patient safety and clinical effectiveness for Dutch hospitals. *Health Policy*, 75(1), 59-73.
- van Boekel, R. L., Vissers, K. C., van der Sande, R., Bronkhorst, E., Lerou, J. G., & Steegers, M. A. (2017). Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *PLoS One*, 12(5), e0177345.
- Pijnregistratie niet voor Inspectie maar voor patiënt. van Boekel, R.L., Steegers, M.A.H, de Blok, C. en Schilp, J. Pijnregistratie

niet voor Inspectie maar voor patiënt. NED TIJDSCHR GENEESKD, (2014). 158(A7723), A7723.

Soraya M. Baroud,; Regina L.M van Boekel; Peter Vink. Consensus for the indication, frequency, and duration of pain assessment in hospital settings in the Netherlands: an e-Delphi study, preliminary results Masterthesis Evidence based practice in health care, 2022 AmsterdamUMC.

Niet-medicamenteuze interventies

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van niet-medicamenteuze interventies bij patiënten die een chirurgische procedure ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van niet-medicamenteuze interventies ter aanvulling op de postoperatieve pijnbehandeling, ter vermindering van angst en vergroting van comfort en de patiënttevredenheid.

Overweeg binnen de lokale instelling een aantal aanvullende, niet-invasieve technieken te faciliteren als niet-medicamenteuze opties voor de behandeling van postoperatieve pijn.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies op postoperatieve pijn. Hierbij is gekeken naar interventies in drie categorieën, namelijk: 1) massage en relaxatie, 2) communicatie en therapeutische suggestie en 3) virtual reality.

Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat, welke is onderzocht voor de drie categorieën. Voor de categorie 'massage en relaxatie' werden er drie systematische reviews, die 4, 5 en 8 studies beschreven, en 13 individuele gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) geïnccludeerd. Voor de categorie 'communicatie en therapeutische suggestie' werden er vier individuele studies geïdentificeerd. Voor de categorie 'virtual reality' werden er 1 systematische review die 8 studies beschreef en 1 individuele RCT geïnccludeerd.

De studies waren heterogeen in studiepopulatie, type chirurgie, interventie en follow-up (zie tabel 1). De studies waren vaak niet adequaat gerandomiseerd, de maskering van randomisatie was niet adequaat of niet beschreven, de blinding was vaak beperkt, dataverwerking, de analyses en ontbrekende data waren niet goed beschreven en veel trials waren niet geregistreerd. Hierom is bij alle drie de categorieën afgewaardeerd voor methodologische beperkingen (risk of bias, -1). Aanvullend werd afgewaardeerd voor het overschrijven van de grenzen van klinische relevantie (imprecisie, -1) of inclusie van in totaal relatief weinig patiënten (imprecisie, -1). De bewijskracht van de literatuur voor alle drie de categorieën was laag (low GRADE). Hiermee is de overall bewijskracht laag.

De resultaten van de studies in alle drie de categorieën lieten kleine positieve effecten zien. Voor de categorie massage en relaxatie bereikte het verschil de grens van klinische relevantie. Hierdoor kan, met een lage bewijskracht, gezegd worden dat dit type interventie mogelijk de postoperatieve pijn vermindert. Interventies in de categorieën communicatie en therapeutische suggestie en ook virtual reality lieten kleine positieve effecten zien, maar deze bereikten de grens van klinische relevantie (-1 punt/10 punten) niet. Op basis van de resultaten met lage bewijskracht kan er richting gegeven worden aan de besluitvorming.

Niet-medicamenteuze interventies kunnen toegevoegd worden aan bestaande medicamenteuze interventies. De werking van niet-medicamenteuze interventies op pijn is niet altijd duidelijk. Indien interventies een positief effect hebben op bijvoorbeeld angst en spanning, zal dit ook de ervaren pijn positief beïnvloeden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van het gebruik van niet-medicamenteuze interventies is allereerst de vermindering van postoperatieve pijn. Daarnaast kunnen deze interventies bijdragen aan de ontspanning en afleiding van de patiënt alsmede het verminderen van angst en vergroten van de patiënttevredenheid. Voor het gebruik van ontspannende massage en positief taalgebruik geldt dat er geen bijwerkingen worden ervaren. De virtual reality bril kan wel voor enige desoriëntatie of misselijkheid zorgen.

Kosten (middelenbeslag)

Ontspannende massages worden in sommige ziekenhuizen reeds aangeboden met behulp van vrijwilligers en brengen derhalve geen grote kosten met zich mee. Het scholen van medewerkers in positief taalgebruik vergt wel een investering, evenals de aanschaf van een virtual reality bril en software.

Er is weinig bekend over de kosteneffectiviteit van deze interventies. De interventies lijken over het algemeen eenvoudig uitvoerbaar en de kosten lijken beperkt. Daardoor zou het een relatief goedkope manier zijn om de patiëntbeleving positief te beïnvloeden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De keuze van de interventie is zeer sterk afhankelijk van de voorkeur van de patiënt. Niet iedereen staat bijvoorbeeld open voor massage of het gebruik van positieve taal. Wat voor de één ontspannend werkt, werkt bij een ander wellicht helemaal niet. Er lijkt vanuit de literatuur wel een positief effect te komen voor het gebruik van deze interventies ten aanzien van pijn en patiënttevredenheid. Derhalve is het een overweging om een scala aan niet-medicamenteuze technieken te kunnen aanbieden binnen de instelling naar de lokale voorkeuren en mogelijkheden. Een belangrijke voorwaarde voor het gebruik van de interventies is dat de zorgprofessionals op de hoogte zijn van de mogelijkheden en dat allen betrokken bij de zorg op dezelfde wijze communiceren en de positieve invloed van deze interventies uitdragen (bijv. bij positief taalgebruik, maar niet alleen hierbij).

Het op juiste wijze uitvoeren van de interventies vraagt om training, waarvan voor sommige interventies mogelijk in de praktijk te oefenen zijn. Voor andere interventies, zoals hypnose, is uitgebreide scholing nodig.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep ziet potentiële voordelen in het gebruik van niet-medicamenteuze interventies als aanvulling op medicamenteuze therapie ten behoeve van de bestrijding van postoperatieve pijn. Er zijn echter vele niet-medicamenteuze methoden beschikbaar ter afleiding, ontspanning of pijnbestrijding, welke niet allemaal in deze richtlijn zijn onderzocht (bijv. muziek, medische hypnose). Velen van deze methoden zijn relatief makkelijk in te zetten en geven weinig tot geen bijwerkingen. Het gebruik van deze technieken hangt af van de pijndiagnostiek, voorkeur van de patiënt, de lokale beschikbaarheid van noodzakelijke materialen en eventueel (scholing van) personeel.

Het is echter belangrijk dat deze methoden gezien het beperkte effect op pijn (met lage bewijskracht) alleen als aanvullend in combinatie met medicamenteuze interventies ingezet kunnen worden.

Onderbouwing

Achtergrond

De huidige situatie is dat er bij het behandelen van postoperatieve pijn veelal medicamenteuze interventies worden toegepast, die systemische bijwerkingen kunnen hebben. Niet-medicamenteuze interventies kunnen de nociceptieve processen in het perifere en centrale zenuwstelsel op verschillende manieren beïnvloeden. Zij dienen ingezet te worden op basis van de bevindingen bij pijndiagnostiek. Zo kan bij zwelling een lidmaat hoog worden gelegd of koude worden toegepast ('basis' niet-medicamenteuze interventies).

Wat vaak voorkomt, is een verhoogde arousal in het centrale zenuwstelsel door angst of negatieve verwachtingen, waardoor nociceptie versterkt wordt waargenomen en de pijnbeleving negatief beïnvloed. Het hebben van vertrouwen, comfort en positieve gedachten kan een gunstig effect hebben. Niet-medicamenteuze technieken, gebaseerd op ontspanning, afleiding en het toevoegen van comfort kunnen een belangrijke interventie zijn met weinig extra kosten en/of bijwerkingen.

Er zijn vele niet-medicamenteuze methoden beschikbaar ter afleiding, ontspanning en het aanbrengen van meer comfort. In het kader van deze richtlijn ligt de focus op ontspannende massage, positief taalgebruik en het gebruik van virtual reality.

Er bestaat echter ook literatuur ten aanzien van het gebruik van muziek, medische hypnose en verschillende afleidingstechnieken (welke bijvoorbeeld ook gebruikt worden door de zorgverleners binnen de kindergeneeskunde). Voor het gebruik van muziek verwijzen wij naar de modules '[muziek in de operatiekamer](#)'. Muziek kan worden ingezet om pijn en angst bij de patiënt te verminderen. Muziek kan in overleg met de patiënt worden aangeboden tijdens de operatie, op de verkoeverkamer en tijdens het postoperatieve verblijf. Hierbij worden de kenmerken van de muziek (frequentie, duur, genre en volume) afgestemd op de voorkeuren van de patiënt. ([Muziek rondom de operatie - Richtlijn - Richtlijnen database](#))

Er is ook toenemend bewijs voor het positieve effect van hypnose op postoperatieve pijn (Kekecs, 2014). Daarbij moet nadrukkelijk vermeld worden dat niet iedereen hypnose kan uitvoeren en dat er scholing nodig is voor adequate behandeling van patiënten met hypnose.

Conclusies / Summary of Findings

Low GRADE	Massage and relaxation interventions may result in less postoperative pain when compared to standard of care or sham procedure in adult surgical patients. <i>Source: Boitor, 2017; Ju, 2019; Abbaspoor, 2014; Babamohamadi, 2021; Boitor, 2019; Eymir, 2021; Forward, 2015; Gavin, 2006; Hasanpour-Dehkordi, 2019; Koraş, 2019; Lin, 2012; Mizrak Sahin, 2021; Sözen, 2020; Weekes, 2021; Xue, 2016.</i>

Low GRADE	Communication and therapeutic suggestion interventions may result in little to no difference in postoperative pain when compared to standard of care or sham procedure in adult surgical patients. <i>Source: Gonzales, 2010; Forward, 2015; Shah, 2021; Nowak, 2020.</i>

Low GRADE	Virtual reality interventions may result in little to no difference in postoperative pain when compared to standard of care or sham procedure in adult surgical patients. <i>Source: Ding, 2020; Gianola, 2020.</i>

Samenvatting literatuur

A total of 43 studies (25 from systematic review and 18 single RCTs) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Description of studies

The main characteristics of the studies are provided in Table 1. Different controls were used and studies were conducted in different type of surgery settings. Additional information can be found in the 'evidence tables'.

Three systematic reviews were included, describing 8, 4 and 5 studies that met the PICO respectively. In addition, 13 individual RCTs were included. The number of patients per arm varied from 15 to 202. In total, 1655 patients were included in the intervention group and 1541 patients in the control group.

Table 1. Study descriptions.

Review (if applicable)	Author	Year	N intervention group	N control group	Surgery type	Intervention	Control
Boitor 2017	Albert	2009	126	126	Coronary Artery Bypass Graft and/or valve replacement	Massage - body	Standard of care
Boitor 2017	Bauer	2010	62	51	Coronary Artery Bypass Graft and/or valve replacement	Massage - body	standard care with quiet relaxation
Boitor 2017	Boitor	2015	21	19	Coronary Artery Bypass Graft and/or valve replacement	Massage - hand	sham massage

Boitor 2017	Braun	2012	75	71	Coronary Artery Bypass Graft and/or valve replacement	Massage - body	standard care (relaxing quietly in a chair/bed - rest time)
Boitor 2017	Cutshall	2010	30	28	Coronary Artery Bypass Graft and/or valve replacement	Massage - body	standard care with quiet time
Boitor 2017	Kshetry	2006	49	50	Coronary Artery Bypass Graft and/or valve replacement	Massage - NS	standard care with rest period
Boitor 2017	Mitchinson	2007	200	202	64% cardiac surgery requiring sternal incision & 36% abdominal surgery	Massage - back	attention control; Comparator 2: standard care
Boitor 2017	Najafi	2014	35	35	Coronary Artery Bypass Graft	Massage - body	attention control
Ju, 2019	Rejeh	2013	62	62	NS	Systematic relaxation	NS
Ju, 2019	Solehati and Rustina	2015	30	30	Caesarean	Benson's relaxation	NS
Ju, 2019	Devi and Saharia	2017	20	20	Appendicectomy, cholecystectomy, hernioplasty, gastrectomy, gastro-jejunosomy	Progressive muscle relaxation	NS
Ju, 2019	Ismail and Elgzar	2018	40	40	Caesarean	Progressive muscle relaxation	NS
Zimpel, 2020	Degirmen	2010	50	25	Caesarean	Massage - hand and or foot	standard of care
Zimpel, 2020	Hanan	2011	75	75	Caesarean	Massage - hand & foot	standard of care
Zimpel, 2020	Irani	2015	40	40	Caesarean	Massage - hand & foot	standard of care

Zimpel, 2020	Sharma	2019	30	30	Caesarean	Massage - hand & foot	standard of care
Zimpel, 2020	Varghese	2014	30	30	Caesarean	Foot reflexology	standard of care
	Abbaspoor	2014	40	40	Caesarean	Massage - hand & foot	attention
	Babamohamadi	2021	30	30	Coronary Artery Bypass Graft Surgery	rhythmic breathing	Standard of care
	Boitor	2019	20	20	Cardiac surgery patients	Massage - hand	Standard of care
	Eymir	2021	55	51	total knee arthroplasty	progressive muscle relaxation	standard physiotherapy alone
	Forward	2015	75	74	hip replacement or knee replacement	M-technique (registered method of structured touch)	Standard of care
	Gavin	2006	31	27	lumbar and spinal surgery	preoperative relaxation training	standard preparation alone
	Hasanpour-Dehkordi	2019	35	35	gastrointestinal tract surgery	Progressive muscle relaxation	standard preparation alone
	Koraş	2019	85	82	laparoscopic cholecystectomy surgery	Massage - foot	Standard of care
	Lin	2012	45	48	joint replacement surgery	breath relaxation and guided imagery tape	Standard of care
	Mizrak Sahin	2021	15	15	Gynecologic Surgery	Massage - NS	Standard of care
	Sözen	2020	65	34	laparoscopic cholecystectomy	Massage - hand	Standard of care
	Sözen	2020	63	34	laparoscopic cholecystectomy	Massage - foot	Standard of care

	Weekes	2021	74	72	Arthroscopic Rotator Cuff Repair	relaxation, breathing exercises	Standard of care
	Xue	2016	47	45	Caesarean delivery	Massage - foot	Standard of care

This table presents the author and year, type of surgery, intervention and control regime and number of patients that were included in the study. NS: not specified;

Results

1. Postoperative pain

All of the 26 studies reported postoperative pain. As 24 studies reported the mean (SD) pain score, these studies were pooled in a meta-analysis (figure 1).

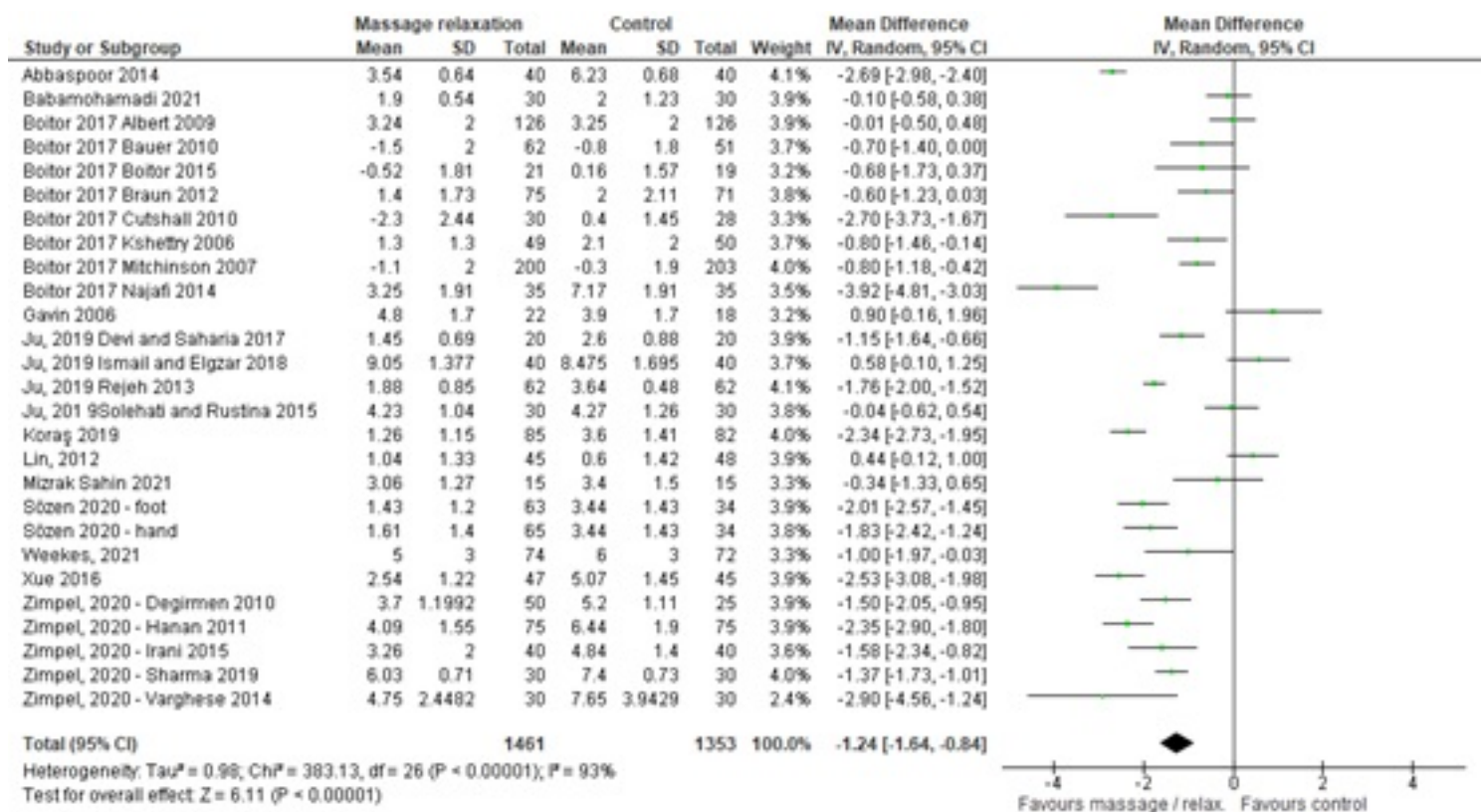


Figure 1: Pain scores 'massage and relaxation' studies.

This figure shows the individual study results of studies on the effect of massage and relaxation on postoperative pain. Study details can be found in Table 1 and in the evidence table.

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; CI : Confidence Interval

The pooled analysis shows a standardized mean difference of -1.24 (95% CI -1.64 to -0.84), in favour of the intervention group. This difference does reach the threshold for clinically relevant (-1 point).

Four studies did not report the mean (SD) result and are therefore reported separately.

- **Boitor (2019)** reported that the median (IQR) pain score was 0 (0 - 7) in the intervention group and 2 (0 - 4.5) in the control group. The median difference was 2, which is a clinically relevant difference in favour of the intervention group.
- **Eymir (2021)** reported that the median (IQR) pain score was 3.0 (IQR 2.0 - 4.0) in the intervention group and 3.0 (2.0 - 5.0) in the control group. This indicates no difference between groups.
- **Forward (2015)** reported a mean pain score of 2.6 for the intervention group and 3.6 for the control group. SDs were not provided. The mean difference of 1.0 could be interpreted as a clinically relevant difference, in favour of the intervention group. As the SD is missing, the imprecision of these results cannot be evaluated.
- **Hasanpour-Dehkordi (2019)** used a continuous scale to assess pain and reported pain severity in 4 categories. It is unclear which scores are included in which categories. In the intervention group, 77% of the patients reported a very low pain level and 23% a low pain level. In the control group, 65% of the patients reported a very low pain level and 35% reported a low pain level. None of the patients reported intermediate or severe pain. It cannot be assessed whether this difference between groups is clinically relevant as the definition of the categories is lacking.

Taken together, the results in this category vary from 'no difference between groups' to 'a clinically relevant difference in favour of the intervention group'.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias -1) and crossing the threshold of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

PICO 2: Communication and therapeutic suggestion

Summary of literature

Description of studies

Four individual RCTs were included. The number of patients per arm varied from 16 to 194. In total, 304 patients were included in the intervention group and 306 patients in the control group.

Table 2. Study descriptions.

Review (if applicable)	Author	Year	N intervention group	N control group	Surgery type	Intervention	Control
	Gonzales	2010	22	22	same-day surgical procedures	Guided imagery	no intervention
	Forward	2015	75	74	hip replacement or knee replacement	Guided imagery	Standard of care
	Shah	2021	16	16	vaginal hysterectomy with minimally invasive sacrocolpopexy	therapeutic suggestion	Standard of care
	Nowak	2020	191	194	surgery for 1-3 hours under general anaesthesia	audiotape of background music and positive suggestions	blank tape

This table presents the author and year, type of surgery, intervention and control regime and number of patients that were included in the study. NS: not specified;

Results

1. Postoperative pain

Four studies reported postoperative pain scores after a 'communication and therapeutic suggestion' intervention. The studies reported the mean (SD), mean without SD or median (IQR scores). Therefore, results were not pooled.

Gonzales (2010) reported that the mean (SD) score was 20.00 (28.92) in the intervention group and 34.72 (27.54) in the control group (scale 0-100). The MD was -14.72 (95% CI -31.41 to 1.97), in favour of the intervention group. This difference was considered clinically relevant.

Forward (2015) reported that the mean pain score was 2.9 in the intervention group and 3.5 in the control group. No SDs were available. The MD was -0.6, which was not considered clinically relevant.

Shah (2021) reported that the median (IQR) pain score was 4 (3 – 5) in the intervention group and 4 (3 – 5) in the control group, indicating no difference between groups.

Nowask (2020) reported that the median (IQR) score was 4 (3 – 6) in the intervention group and 5 (4 – 7) in the control group. The median difference was -1, in favour of the intervention group. This indicates a clinically relevant difference between groups.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias -1) and number of included patients (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

PICO 3: Virtual reality

Summary of literature

Description of studies

One systematic review describing 8 studies that met the PICO was identified. In addition, one individual RCT was included. The number of patients per arm varied from 15 to 91. In total, 407 patients were included in the intervention group and 401 patients in the control group.

Table 3. Study descriptions.

Review (if applicable)	Author	Year	N intervention group	N control group	Surgery type	Intervention	Control
Ding, 2020	Bekelis	2017	64	63	Craniotomy/spine surgery	Virtual reality	routine audiovisual descriptions of the operative experience
Ding, 2020	Ding	2019	91	91	Hemorrhoidectomy	Virtual reality	Standard pharmacological analgesic intervention
Ding, 2020	Jahanishoorab	2015	15	15	Episiotomy repair	Virtual reality	Pharmacological anesthesia
Ding, 2020	Jin	2018	33	33	Knee surgery	Virtual reality	Conventional rehabilitation protocol
Ding, 2020	Li	2018	39	39	Knee surgery	Virtual reality	Conventional rehabilitation protocol
Ding, 2020	Piqueras	2013	72	70	Knee surgery	Virtual reality	Standard clinical protocol of rehabilitation
Ding, 2020	Sweta	2019	25	25	Dental surgery	Virtual reality	Local anesthesia
Ding, 2020	Yang	2019	24	24	Knee surgery	Virtual reality	standard preoperative information
	Gianola	2020	44	41	total knee arthroplasty	Virtual reality	traditional rehabilitation

This table presents the author and year, type of surgery, intervention and control regime and number of patients that were included in the study. NS: not specified;

Results

1. Postoperative pain

For eight studies, the mean (SD) pain score using a VAS scale (0 – 10 points; a higher score indicates more pain) was reported. Figure 2 shows the mean differences of the separate studies. The pooled mean difference was -0.64 (95% CI -1.05 to -0.22). This is not considered a clinically relevant difference.

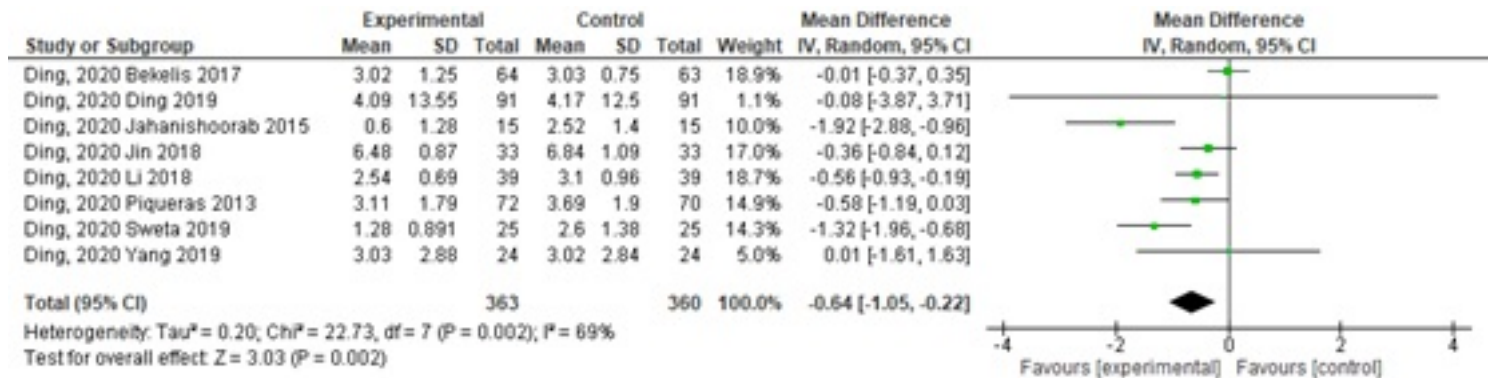


Figure 2: Pain scores 'virtual reality' studies.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; *i*²: statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

Gianola (2020) reported the mean VAS (0-100) difference before and after the intervention. The difference was -23.03 (95% CI -0.26 to -15.79) in the intervention group and -28.97 (95% CI -36.82 to -1.12) in the control group. The difference between these difference scores was -5.94, which is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias -1) and number of included patients (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of adding non-pharmacological interventions perioperatively to standard care in surgical patients on postoperative pain, adverse outcomes and rescue analgesic consumption?

Three PICO's were defined:

P patients: Surgical patients.

I intervention: non-pharmacological intervention + standard of care:

I-1: massage and relaxation

I-2: communication and therapeutic suggestion

I-3: virtual reality

C control: Standard of care (+ sham intervention).

O outcome measure: Postoperative pain.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making. The working group defined the outcome measure as follows:

Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) or Verbal Rating Scale (VRS)) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival.

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 21-7-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1881 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or randomized controlled trials (RCTs)
- Published $\geq$ 2000
- Patients $\geq$ 18 years
- Conform PICO

A total of 115 studies was initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 94 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and one study was additionally identified. Four reviews and 18 individuals RCTs were included, describing 43 studies in total.

Results will be provided separately for three categories:

PICO 1: massage and relaxation

PICO 2: communication and therapeutic suggestion

PICO 3: virtual reality

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abbaspoor Z, Akbari M, Najar S. Effect of foot and hand massage in post-cesarean section pain control: a randomized control trial. *Pain Manag Nurs.* 2014 Mar;15(1):132-6. doi: 10.1016/j.pmn.2012.07.008. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352729.

Babamohamadi H, Karkeabadi M, Ebrahimian A. The Effect of Rhythmic Breathing on the Severity of Sternotomy Pain after Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021 Jun 10;2021:9933876. doi: 10.1155/2021/9933876. PMID: 34221093; PMCID: PMC8213490.

Boitor M, Martorella G, Maheu C, Laizner AM, G  linas C. Does Hand Massage Have Sustained Effects on Pain Intensity and Pain-Related Interference in the Cardiac Surgery Critically Ill? A Randomized Controlled Trial. *Pain Manag Nurs.* 2019 Dec;20(6):572-579. doi: 10.1016/j.pmn.2019.02.011. Epub 2019 May 15. PMID: 31103505.

- Boitor M, G  linas C, Richard-Lalonde M, Thombs BD. The Effect of Massage on Acute Postoperative Pain in Critically and Acutely Ill Adults Post-thoracic Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Lung*. 2017 Sep-Oct;46(5):339-346. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.05.005. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28619390.
- Ding L, Hua H, Zhu H, Zhu S, Lu J, Zhao K, Xu Q. Effects of virtual reality on relieving postoperative pain in surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Oct;82:87-94. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.08.033. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882400.
- Eymir M, Unver B, Karatosun V. Relaxation exercise therapy improves pain, muscle strength, and kinesiophobia following total knee arthroplasty in the short term: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022 Aug;30(8):2776-2785. doi: 10.1007/s00167-021-06657-x. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34230983.
- Forward JB, Greuter NE, Crisall SJ, Lester HF. Effect of Structured Touch and Guided Imagery for Pain and Anxiety in Elective Joint Replacement Patients--A Randomized Controlled Trial: M-TIJRP. *Perm J*. 2015 Fall;19(4):18-28. doi: 10.7812/TPP/14-236. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26222093; PMCID: PMC4625990.
- Gavin M, Litt M, Khan A, Onyike H, Kozol R. A prospective, randomized trial of cognitive intervention for postoperative pain. *Am Surg*. 2006 May;72(5):414-8. PMID: 16719196.
- Gianola S, Stucovitz E, Castellini G, Mascali M, Vanni F, Tramacere I, Banfi G, Tornese D. Effects of early virtual reality-based rehabilitation in patients with total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19136. doi: 10.1097/MD.00000000000019136. PMID: 32049833; PMCID: PMC7035049.
- Gonzales EA, Ledesma RJ, McAllister DJ, Perry SM, Dyer CA, Maye JP. Effects of guided imagery on postoperative outcomes in patients undergoing same-day surgical procedures: a randomized, single-blind study. *AANA J*. 2010 Jun;78(3):181-8. PMID: 20572403.
- Hasanpour-Dehkordi A, Solati K, Tali SS, Dayani MA. Effect of progressive muscle relaxation with analgesic on anxiety status and pain in surgical patients. *Br J Nurs*. 2019 Feb 14;28(3):174-178. doi: 10.12968/bjon.2019.28.3.174. PMID: 30746976.
- Ju W, Ren L, Chen J, Du Y. Efficacy of relaxation therapy as an effective nursing intervention for post-operative pain relief in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019 Oct;18(4):2909-2916. doi: 10.3892/etm.2019.7915. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31553379; PMCID: PMC6755420.
- Kekecs Z, Nagy T, Varga K. The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014 Dec;119(6):1407-19. doi: 10.1213/ANE.0000000000000466. PMID: 25289661.
- Kora? K, Karabulut N. The Effect of Foot Massage on Postoperative Pain and Anxiety Levels in Laparoscopic Cholecystectomy Surgery: A Randomized Controlled Experimental Study. *J Perianesth Nurs*. 2019 Jun;34(3):551-558. doi: 10.1016/j.jopan.2018.07.006. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30470466.
- Lin PC. An evaluation of the effectiveness of relaxation therapy for patients receiving joint replacement surgery. *J Clin Nurs*. 2012 Mar;21(5-6):601-8. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03406.x. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21306457.
- Mizrak Sahin B, Culha I, Gursoy E, Yalcin OT. Effect of Massage With Lavender Oil on Postoperative Pain Level of Patients Who Underwent Gynecologic Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Holist Nurs Pract*. 2021 Jul-Aug 01;35(4):221-229. doi: 10.1097/HNP.0000000000000400. PMID: 32657903.
- Nowak H, Zech N, Asmussen S, Rahmel T, Tryba M, Oprea G, Grause L, Schork K, Moeller M, Loeser J, Gyarmati K, Mittler C, Saller T, Zagler A, Lutz K, Adamzik M, Hansen E. Effect of therapeutic suggestions during general anaesthesia on postoperative pain and opioid use: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 Dec 10;371:m4284. doi: 10.1136/bmj.m4284. PMID: 33303476; PMCID: PMC7726311.
- Shah NM, Andriani LA, Mofidi JL, Ingraham CF, Tefera EA, Iglesia CB. Therapeutic Suggestion in Postoperative Pain Control: A Randomized Controlled Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021 Jul 1;27(7):409-414. doi: 10.1097/SPV.0000000000000906. PMID: 32541300.
- S  zen KK, Karabulut N. Efficacy of Hand and Foot Massage in Anxiety and Pain Management Following Laparoscopic Cholecystectomy: A Controlled Randomized Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2020 Apr;30(2):111-116. doi: 10.1097/SLE.0000000000000738. PMID: 31855924.
- Weekes DG, Campbell RE, Wicks ED, Hadley CJ, Chaudhry ZS, Carter AH, Pepe MD, Tucker BS, Freedman KB, Tjoumakaris FP. Do Relaxation Exercises Decrease Pain After Arthroscopic Rotator Cuff Repair? A Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 May 1;479(5):870-884. doi: 10.1097/CORR.0000000000001723. PMID: 33835103; PMCID: PMC8051979.
- Xue M, Fan L, Ge LN, Zhang Y, Ge JL, Gu J, Wang Y, Chen Y. Postoperative Foot Massage for Patients after Caesarean

Delivery. Z Geburtshilfe Neonatol. 2016 Aug;220(4):173-8. doi: 10.1055/s-0042-104802. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27509141.
Zimpel SA, Torloni MR, Porfírio GJ, Flumignan RL, da Silva EM. Complementary and alternative therapies for post-caesarean pain. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 1;9:CD011216. doi: 10.1002/14651858.CD011216.pub2. PMID: 32871021.

Epidurale pijnbehandelingen postoperatief

De laatste decennia is epidurale pijnbehandeling voor veel operatieve ingrepen de “standard of care” geworden voor postoperatieve pijnbehandeling. Enerzijds kwam dit door eerdere studies die bij hoog risico patiënten en hoog risico chirurgie, zoals thoracotomie, uitgebreide abdominale chirurgie en vaatoperaties, een voordeel van epidurale anesthesie/analgesie ten aanzien van mortaliteit en morbiditeit aantoonde en anderzijds was de oorzaak een sterke “pro-epidurale houding” van bepaalde key-opinion leaders. Deze trend werd na de implementatie van ERAS (Early Rehabilitation After Surgery) protocollen, waar in eerste instantie de epiduraal anesthesie een van de kernelementen was nog verder gestimuleerd.

Echter de studies die een duidelijk voordeel van epiduraalanesthesie/analgesie ten aanzien van mortaliteit en morbiditeit aantoonde, stamden meestal uit de jaren 1970/80 of waren belast met ernstige methodologische tekortkomingen (Yeager et al., 1987; Rawal et al., 1984; Modig et al., 1974). In recente studies bij hoog risico patiënten die cardiochirurgische ingrepen ondergingen kon er geen voordeel worden aangetoond van thoracale epidurale anesthesie op de incidentie van de belangrijkste complicaties (Svircevic et al., 2011b). Ook in een meta-analyse door dezelfde onderzoeksgroep beperkten de voordelen van thoracale epidurale anesthesie ten opzichte van algehele anesthesie in cardiochirurgische ingrepen zich slechts tot een afname van supraventriculaire tachycardie en minder pulmonale complicaties in de epidurale groep (Svircevic et al., 2011a). Ook uit de meest recente systematische review van Liu et al., (2007a) waarin alle beschikbare data uit de RCT's en meta-analyses zijn samengevat, blijkt dat er geen effect is van epidurale anesthesie op peri-operatieve complicaties. Daarnaast zijn er 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, permanente neurologische complicaties is echter duidelijk hoger dan vroeger werd aangenomen, namelijk tussen 1:1000 en 1:6000 patiënten (Auroy et al., 1997; Cameron et al., 2007; Christie et al., 2007; Moen et al., 2004; Pöpping et al., 2008).

Desondanks blijft een belangrijke overweging voor epidurale pijnbestrijding het vermijden van hoge doseringen systemische opioïden. Systemische opioïden kunnen gepaard gaan met ernstige complicaties, zoals delier, ileus of wonddehiscentie en daarmee bijdragen aan hogere postoperatieve morbiditeit, langere opname duur, postoperatieve misselijkheid en braken (POMB) en zelfs mortaliteit (Macario et al., 1999; Oderda et al., 2007; Freide et al., 2011).

Het doel van de herziene versie van het hoofdstuk epidurale pijnbehandeling is de huidige literatuur met betrekking tot voor- en nadelen van epiduraalanesthesie/analgesie kritisch te belichten, zodat een meer gewogen oordeel gegeven kan worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abrahams, M.S., Aziz, M.F., Fu, R.F. & Horn, J.L. (2009). Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 102, 408-417.
- Auroy, Y., Narchi, P., Messiah, A., Litt, L., Rouvier, B., & Samii, K. (1997). Serious complications related to regional anesthesia. Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*, 87, 479-86.
- Ballantyne, J.C., Carr, D.B., deFerranti, S., Suarez, T., Lau, J., & Chalmers, T.C. (1998). The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomised, controlled trials. *Anesth Analg*, 86, 598-612.
- Beattie, W.S., Badner, N.H., & Choi, P. (2001). Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 93, 853-858.
- Beattie, W.S., Badner, N.H., & Choi, P.T. (2003). Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg*, 97, 919-920.
- Block, B.M., Liu, S.S., Rowlingson, A.J. Cowan, A.R., Cowan, J.A. Jr, & Wu, C.L. (2003). Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*, 290, 2455-2463.
- Borovskikh, N.A., Lebedev, L.V., Strashkov, V.I., & Vinogradov, A.T. (1990). [Comparative evaluation of the effectiveness of epidural anesthesia with spontaneous respiration and general anesthesia in aorto-femoral bifurcation shunt]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 145, 95-98.
- Bridenbaugh, P.O., Greene, N.M., & Brull, S.J. (1998). Spinal (subarachnoid) neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*, 0, X-.
- Broekema, A.A. (1999). Perioperative analgesia with sufentanil and bupivacaine [dissertation]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 0, X-.
- Brown, D.L., & Carpenter, R.L. (1990). Perioperative analgesia: A review of risks and benefits. *J Cardiothorac Anesth*, 4, 368-83.
- Brown, D.L., & Wedel, D.J. (1990). Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD. *Anaesthesia*, 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 0, 1377-1407.
- Cameron, C.M., Scott, D.A., McDonald, W.M., ... (2007). A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology*, 106, 997-1002.
- Caputo, M., Alwair, H., Rogers, C., Pike, K., Cohen, A., Monk, C., ... Angelini, G. (2011). Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing OPCABG surgery: A prospective randomised controlled trial. *Anesthesiology*, 114, 380-.
- Christie, I.W., & McCabe, S. (2007). Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia*, 62, 335-341.
- Cook, T.M., Counsell, D., Wildsmiths, J.A. (2009). Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report of the third national audit project of the royal college.. *Br J. Anaesth*, 102, 179-90.
- Craig, D. (1981). Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg*, 69, 46-52.
- Fowler, S.J., Symons, J., Sabato, S., & Myles, P.S. (2008). Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 100, 154-164.
- Freide, H., & Aken, H.K. (2011). Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br. J. Anaesthesia*, 107 (6), 859-68.
- Gogarten, W., Vandermeulen, E., Aken, H. van, Kozek, S., Llaou, J.V., _ Samama, C.M. (2010). European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology.. *Eur J Anaesthesiol.*, 27 (12), 999-1015.
- Guay, J. (2006). The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth*, 20, 335-340.
- Horlocker, T.T., & Wedel, D.J. (2000). Review article. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 25, 83-98.
- Jakobson, K.B., Christensen, M.K., & Carlsson, P.S. (1995). Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. *Br J Anaesth*, 75, 536-40.
- Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*, 4, 407-414.
- Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S., & Dahl, J.B. (2001). Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2000 (4), CD001893-.

- Kehlet, H., & Wilmore, D.W. (2002). Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*, 183, 630-641.
- Levy, B.F., Scott, M.J., Fawcett, W., Fry, C., & Rockall, T.A. (2011). Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg.*, 98 (8), 1068-.
- Lier, F. van, Geest, P.J. van der, Hoeks, S.E., Gestel, Y.R. van, Hol, J.W., Sin, D.D., ... Poldermans, D. (2011). Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology.*, 115 (2), 315-21.
- Liu, S., Carpenter, R.L., & Neal, J.M. (1995). Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Review article.. *Anesthesiology*, 82, 1474-1506.
- Liu, S.S., & Wu, C.L. (2007). Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg*, 104, 689-702.
- Liu, S.S., & Wu, C.L. (2007). The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg*, 105, 789-808.
- Liu, S.S., Block, B.M., & Wu, C.L. (2004). Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 101, 153-161.
- Macario, A., Weinger, M., Carney, S., & Kim, A. (1999). Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*, 89, 652-658.
- Martin, F., Martinez, V., Mazoit, J.X., Bouhassira, D., Cherif, K., Gentili, M.E., & Fletcher, D. (2008). Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology*, 109, 484-490.
- McLaren, A.D., Stockwell, M.C., & Reid, V.T. (1978). Anaesthetic techniques for surgical correction of fractured neck of femur. A comparative study of spinal and general anaesthesia in the elderly.. *Anaesthesia*, 33, 10-14.
- Modig, J. (1976). Respiration and circulation after total hip replacement surgery. *Acta Anesthesiol Scand*, 20, 225-236.
- Modig, J., Borg, T., Bagge, L., & Saldeen, T. (1983). Role of epidural and of general anesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anesth*, 55, 625-9.
- Moen, V., Dahlgren, N., & Irestedt, L. (2004). Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*, 101, 950-959.
- Moore, J.M., & Liu, S.S. (1998). The role of pain relief in postoperative outcome. *Problems-in-Anesthesia*, 10 (1), 91-102.
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (2002). Richtlijn antistolling en neuraxisblokkade. Utrecht: NVA, 0, X-.
- Oderda, G.M., Said, Q., Evans, R.S., Stoddard, G.J., Lloyd, J., Jackson, K., ... Samore, M.H. (2007). Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother*, 41, 400-406.
- Park, W.Y., Thompson, J.S., & Lee, K.K. (2001). Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*, 234, 560-569.
- Pöpping, D.M., Zahn, P.K., Aken, H.K. van, Dasch, B., Boche, R., & Pogatzki-Zahn, E.M. (2008). Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*, 101, 832-840.
- Raimer, C., Priem, K., Wiese, A.A., Birnbaum, J., Dirkmorfeld, L.M., Mossner, A., ... Volk, T. (2007). Continuous psoas and sciatic block after knee arthroplasty: good effects compared to epidural analgesia or i.v. opioid analgesia: a prospective study of 63 patients. . *Acta Orthop*, 78, 193-200.
- Rawal, N., Sjostrand, U., Christoffersson, E., Dahlstrom, B., Arvill, A., & Raymond, H. (1984). Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg*, 63, 583-592.
- Rigg, J.R., Jamrozik, K., Myles, P.S., Silbert, B.S., Peyton, P.J., Parsons, R.W., & Collins, K.S. (2002). Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 359, 1276-1282.
- Rodgers, A., Walker, N., Schug, S., McKee, A., Kehlet, H., Zundert, A. van, Sage, D., ... MacMahon, S. (2000). Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*, 0 (321), 1493-.
- Rosenberg, P.H. (2000). Contraindications for regional anaesthesia- central blocks. In: Van Zundert A, ed. XIX Annual ESRA Congress. Highlights in regional anaesthesia and pain the, 0, X-.
- Svircevic, V., Dijk, D. van, Nierich, A.P., Passier, M.P., Kalkman, C.J., Heijden, G.J. van der , & Bax, L. (2011). Meta-analysis of Thoracic Epidural Anesthesia versus General Anesthesia for Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 114, 271-282.
- Svircevic, V., Nierich, A.P., Moons, K.G.M., Diephuis, J.C., Ennema, J.J., Brandon Bravo Bruinsma, G.J., ... Dijk, D. van (2011).

Thoracic Epidural Anesthesia for Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*, 114, 262-270.

Wells, L.T., Durieux, M.E., & Groves, D. (2008). Effect of Intravenous Lidocaine vs Epidural Bupivacaine on recovery after open colon resection. *Anesthesiology*, 109, A1093-.

Werawatganon, T., & Charuluxanun, S. (2005). Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 25 (1), CD004088-.

Wijeyesundera, D.N., Beattie, W.S., Austin, P.C., Hux, J.E., & Laupacis, A. (2008). Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*, 372, 562-569.

Wongyingsinn, M., Baldini, G., Charlebois, P., Liberman, S., Stein, B., & Carli, F. (2011). Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med.*, 36 (3), 241-8.

Wu, C.L., Hurley, R.W., Anderson, G.F., Herbert, R., Rowlingson, A.J., & Fleisher, L.A. (2004). Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med*, 29, 525-533.

Yeager, M.P., Glass, D.D., Neff, R.K., & Brinck-Johnsen, T. (1987). Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 66, 729-736.

Uitkomsten en complicaties bij epidurale pijnbehandeling postoperatief

Uitgangsvraag

Epidurale pijnbehandeling bij postoperatieve pijnbestrijding: uitkomsten en complicaties.

Aanbeveling

Er zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Op dit moment ontbreekt overtuigend bewijs dat de combinatie van thoracale epidurale analgesie en algehele anesthesie een vermindering geeft van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit in een algemene chirurgische populatie (uitzondering is misschien een marginaal positief effect op postoperatieve pulmonale complicaties). Daarnaast is het de laatste jaren steeds duidelijker geworden dat postoperatieve epidurale pijnbestrijding vooral toegepast wordt wegens de goede pijnstilling met als mogelijke bonus een theoretisch kwalitatief beter postoperatief herstel (Caputo et al., 2011).

Aspecten van een kwalitatief beter postoperatief herstel zouden kunnen zijn; het handhaven van fysiologische grenzen, grotere veiligheid, minder misselijkheid en braken, beter emotioneel welbevinden, minder vermoeidheid en sedatie, kortere opnameduur en een grotere tevredenheid. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de waarde van deze effecten van de kwaliteitsaspecten nooit goed aangetoond zijn in een vergelijkende studie tussen epiduraal anesthesie en optimale parenterale farmacologische pijnbestrijding. Om verschillende redenen is het ook niet aannemelijk dat dit bewijs er de komende jaren gaat komen. Een van de redenen is dat het positieve effect van epidurale analgesie in oudere studies werd toegeschreven aan het antitrombotisch effect van deze techniek. Met de komst van de LMWH's en hun toepassing als trombose profylaxe is dit voordeel sterk afgenomen. Daarnaast evalueren de chirurgische technieken meer en meer naar minimaal invasieve procedures. Endovascular Aortic Aneurysm Repair (EVAR) is een goed voorbeeld hoe de procedure op zichzelf de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit vermindert in vergelijking met de oude conventionele ingreep. Door de lagere incidentie van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, ten gevolge van minimaal invasieve chirurgie, zal een potentieel voordeel van anesthesietechnieken in het algemeen en epidurale anesthesie/analgesie in het bijzonder steeds lastiger te bewijzen zijn (Levy et al., 2011).

Ook voor orthopedische ingrepen worden in veel studies belangrijke verschillen gerapporteerd in morbiditeit tussen algehele en epidurale anesthesie-/analgesietechnieken. Een beter alternatief voor epidurale anesthesie bij extremitetenchirurgie is een perifere zenuwblokkade, omdat de risicobenefit-analyse door minder ernstige bijwerkingen, zoals serieuze neurologische complicaties, in het voordeel voor de perifere blokkades uitvalt. Indien goed vergelijkbaar qua ingreep, geeft een perifere zenuwblokkade een vergelijkbaar resultaat voor postoperatieve analgesie en functioneel herstel (Fowler et al., 2008; Raimor et al., 2007). In het verleden was het succes percentage van perifere blokkades soms laag (70 tot 80%) en afhankelijk van de ervaring van de anesthesioloog in casu. Met de komst van echogeleide perifere zenuwblokkades is dit succes percentage op zijn minst vergelijkbaar met epidurale blokkades (Abrahams et al., 2009).

Uiteraard hebben perifere zenuwblokkades hun eigen complicaties, zoals tijdelijke paresthesieën (mits niet

bewust gebruikt voor identificatie van de zenuw), systemische toxiciteit van het lokaal anestheticum en zenuwbeschadiging. De incidentie van dergelijke complicaties, resulterend in verlenging van de ziekenhuisopnameduur of een extra chirurgische ingreep alsmede neurologische complicaties na één jaar, zijn erg laag. Het is aannemelijk dat met het gebruik van echo deze complicaties verder zullen afnemen. Single shot of continue perifere zenuwblokkades zijn qua effect gelijkwaardig aan de epidurale analgesie en verdienen qua veiligheid wellicht de voorkeur in een selecte groep patiënten en ingrepen.

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

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Epidurale pijnbehandeling en mortaliteit

Niveau 1	Epidurale analgesie heeft geen effect op peri-operatieve mortaliteit. <i>Bronnen (A1 Liu et al., 2007a; Parker et al., 2004)</i>

Epidurale pijnbehandeling en cardiovasculaire complicaties

Niveau 1	Epidurale anesthesie/analgesie heeft geen cardiaal beschermend effect. <i>Bronnen (A1 Guay, 2006; Liu et al., 2007a en 2007b)</i>

Epidurale pijnbehandeling en longfunctie

Niveau 1	De effecten van perioperatieve epidurale pijnbehandeling op de incidentie van pulmonale complicaties zijn tegenstrijdig. <i>Bronnen (A1 Liu et al., 2004, 2007a en 2007b; Rigg et al., 2002; Pöpping et al., 2008)</i>

Epidurale pijnbehandeling en gastro-intestinale functie

Niveau 1	De incidentie van postoperatieve ileus wordt verminderd door de epidurale of systemische toediening van lokaal anesthetica bij patiënten die abdominale chirurgie ondergaan. Het effect van de toevoeging van (epidurale) opioïden aan lokaal anesthetica op de gastro-intestinale functie is onbekend. <i>Bronnen (B Wells et al., 2008; B: Wongyingsinn et al., 2011)</i>

Epidurale pijnbehandeling en kwaliteit van analgesie

Niveau 1	Postoperatieve epidurale pijnstilling, mits goed gecontroleerd, geeft statistisch significant betere pijnstilling in vergelijking met de huidige systemische analgesie regimes. <i>Bronnen (A1 Block et al., 2003; Werawatganon et al., 2005; Jensen et al., 2003)</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat epidurale anesthesie en analgesie een zeer goede pijnstilling geeft met minimale impact op cognitieve functies en neven effecten, zoals misselijkheid en braken. Er is in het algemeen geen bewijs voor een beter postoperatief herstel ten opzichte van optimale multimodale systemische pijnbestrijding. <i>Bronnen (A1 Liu et al., 2007b; Caputo 2011)</i>

Samenvatting literatuur

Epidurale pijnbehandeling en mortaliteit

Er zijn vele studies over de invloed van epidurale analgesie op morbiditeit en mortaliteit. In totaal hebben wij de 11 belangrijkste publicaties geselecteerd. Slechts drie (twee retrospectieve studies en één meta-analyse) van de 11 studies toonden een significant verschil aan in mortaliteit. De overige acht studies waren twee grote RCT's, drie meta-analyses, twee Cochrane systematische reviews en één systematische review. Geen van deze acht studies toonden een positief effect aan van een epidurale analgesietechniek op mortaliteit.

Op de meta-analyse van Rodgers et al., (2000) die 141 studies (9.559 patiënten) includeerden en een significant lagere mortaliteit aantoonde in patiënten die algehele anesthesie in combinatie met een epidurale techniek ondergingen versus patiënten die slechts algehele anesthesie ondergingen, zijn een aantal kanttekeningen te plaatsen:

- het effect op mortaliteit was extreem hoog in de controlegroep van twee van de 141 studies;
- veel van de studies in deze meta-analyse (>100) waren voor 1990 uitgevoerd met andere peri-operatieve behandelmethoden dan momenteel gebruikelijk zijn;
- het verschil in mortaliteit tussen de perispinale anesthesiegroep en de algehele anesthesiegroep werd slechts waargenomen in een kleine subgroep van negen studies (2492 patiënten). Deze subgroep bestond voornamelijk uit orthopedische ingrepen die volledig onder regionale anesthesie plaatsvonden.

Al deze studies hadden een extreem hoge mortaliteit in de controlegroep. Bij nadere analyse van deze negen studies waren er slechts twee studies die een statistisch significante afname in mortaliteit zagen. In de studie van Borovskikh et al., (1990) kregen 50 patiënten via een laparotomie een aortabifemorale bypass onder algehele anesthesie en 50 patiënten onder een gecombineerde algehele anesthesie met epidurale techniek. In de algehele groep was de mortaliteit 18% en in de gecombineerde groep 4%. In vergelijking met andere vaatoperaties uit de Rogers meta-analyse, die een mortaliteit toonden van 3 tot 5%, is de genoemde 18% buitengewoon hoog. Ook in de studie van McLaren et al., (1978) met patiënten die een totale heup kregen onder algehele versus spinale anesthesie, was de mortaliteit in de algehele groep buitengewoon hoog (27%). De overige orthopedische ingrepen hadden een overall 30-dagen mortaliteit van 1 tot 2% (21/1849). Het is

aannemelijk dat het positieve effect van neuraxiale blokkades vooral veroorzaakt wordt door een ongewoon hoge mortaliteit in een deel van de controlegroep in vergelijking met de mortaliteit in de rest van de geïnccludeerde studies.

De twee retrospectieve studies van Wu et al., (2004) en Wijesundera et al., (2008) includeerden hun patiënten uit respectievelijk een Medicare database en een administratieve database. Hoewel beide studies goed waren opgezet, kunnen ze slechts een associatie aangeven en geen causaal verband. Evenals in de studie van Rodgers was het verschil in mortaliteit vooral zichtbaar bij orthopedische ingrepen onder spinale anesthesie/analgesie.

Tot slot, in een zeer uitgebreide systematische review van alle voor handen zijnde meta-analyses, RCT's en grote retrospectieve studies tot 2006 met in totaal 110.000 patiënten, concludeerden Liu et al., (2007a) dat er geen bewijs is dat epiduraal analgesie van invloed is op mortaliteit.

Epidurale pijnbehandeling en cardiovasculaire complicaties

Naast het effect op mortaliteit, wordt ook vaak gesuggereerd dat epidurale analgesie het aantal cardiovasculaire complicaties, zoals myocard ischemie en myocard infarct, vermindert. Verschillende studies en twee meta-analyses, voornamelijk uitgevoerd in vaatchirurgische ingrepen, toonden een significante vermindering in cardiale morbiditeit. Beattie et al., (2001 en 2003) voerden twee meta-analyses uit. De laatste was slechts een update van de studie in 2001. De meta-analyse uit 2001 zag geen daling in mortaliteit, het primaire eindpunt, maar wel een significante daling in cardiale morbiditeit odds ratio 0.43 (CI: 0.19 tot 0.97). Deze significantie werd bewerkstelligd door een studie van Yeager die veel discussie opriep door zijn zwakke methodologie en de voortijdige beëindiging van data inclusie. Als de studie van Yeager werd geëxcludeerd was er in beide meta-analyses geen significantie meer aantoonbaar.

Naast de twee meta-analyses van Beattie, gericht op vaatpatiënten, zijn er verschillende pogingen gedaan om met epidurale anesthesie een reductie in cardiale morbiditeit aan te tonen in een algemeen chirurgische populatie. De eerder genoemde systematische review van Rodgers liet, zonder de twee studies met extreem hoge mortaliteit in de controlegroep (Borovskikh en McLaren), geen significant verschil in cardiale morbiditeit zien in een algemene populatie (OR 0,67 (CI 0,45-1,00)). Een meta-analyse van Guay, (2006) die 70 RCT's en 5.500 patiënten omvat, vond geen verschil in cardiale morbiditeit tussen epidurale of systemische analgesie. Ook een groot aantal andere RCT's (Liu 2007a; Park et al., 2001; Rigg et al., 2002; Rodgers; Liu et al., 2004) en de systematische review van Liu (2007b) vonden geen reductie in myocard infarct en andere cardiale complicaties in de epiduraal anesthesie-/analgesiegroep in een algemeen chirurgische populatie.

Epidurale pijnbehandeling en longfunctie

Het is bekend dat na een thoracotomie en/of een ingreep in de bovenbuik, de longfunctieparameters met 40 tot 60% afnemen. Deze afname in longfunctie begint met de incisie. Het duurt 7 tot 14 dagen voor de longfunctie is genormaliseerd (Craig, 1981; Brown et al., 1990a; Broekema, 1999). Een verminderde longfunctie in de postoperatieve fase kan het herstel vertragen en kan, als het ernstig is, levensbedreigend zijn (Ballantyne et al., 1998). Hypoxie kan nadelig zijn voor het wondherstel en de cognitieve functie. Atelectase door slecht ophoesten en 'plugging' zijn een risicofactor voor pulmonale infectie, wat weer kan 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 en de kans op een sneller en ongecompliceerd herstel groter is.

De meta-analyse van Liu, (2004) vond bij thoracale epidurale analgesie in vergelijking met intraveneuze analgesie bij CABG-ingrepen, een afname van pulmonale complicaties (OR 0,41 (CI: 0,27-0,60)).

In een multicenter RCT van Rigg bij 888 patiënten met tenminste één serieuze co-morbiditeit, werd aangetoond dat met epidurale analgesie het risico op respiratoir falen daalde van 30,2 naar 23,3%. Helaas hadden de onderzoekers naast pulmonale complicaties ook andere eindpunten meegenomen in hun studie. Na statistische correctie met multiple comparisons was het verschil in pulmonale complicaties niet meer significant. In tegenstelling tot deze studies konden Guay en Park in een grote RCT en een meta-analyse met 70 RCT's dit effect niet reproduceren. Ook de meta-analyse van Liu, (2007a) met bijna 110.000 patiënten, vond geen statistisch significant verschil tussen systemische of epidurale analgesie op pulmonale complicaties. Recent vonden van Lier et al., (2011) dat epidurale analgesie gecombineerd met algehele anesthesie in patiënten met COPD die grote abdominale chirurgie ondergingen, de incidentie van postoperatieve pneumonieën (OR 0,5 (CI:0,3-0,9) en 30 dagen mortaliteit (5% vs 9%) significant afnam. Het effect van epidurale anesthesie/analgesie op pulmonale complicaties blijft enigszins controversieel. Grote en nieuwe studies tonen geen verschil, terwijl in kleinere studies een marginaal effect niet uitgesloten kan worden (Pöpping).

Epidurale pijnbehandeling en gastro-intestinale functie

Toediening van lokaal anesthetica, systemisch of epiduraal, 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 een vergelijkbare postoperatieve pijnbehandeling (Liu et al., 1995; Jorgensen et al., 2001; Moore et al., 1998).

Het effect van epidurale analgesie op gastro-intestinale functie is de laatste jaren onderwerp van onderzoek geweest in de multimodale fast-track (ERAS)-benadering voor complexe chirurgische ingrepen. Effectieve analgesie onder andere door een thoracale epidurale analgesie in combinatie met algehele anesthesie wordt aanbevolen als onderdeel van de ERAS-strategy voor complexe chirurgische ingrepen (Kehlet et al., 2002). ERAS-chirurgie is gebaseerd op functioneel herstel en omvat 17 succes criteria (onder andere tijdsduur voor eerste maaltijd en tijdstip van eerste mobilisering), waarbij de voordelige effecten door ERAS hoogst waarschijnlijk te danken zijn aan het protocollair werken en minder aan individuele criteria. Epidurale toediening van een combinatie van lokaal anesthetica met opioïden geeft een betere pijnbestrijding in vergelijking met de toediening van epidurale lokaal anesthetica, opioïden of intraveneuze opioïden (PCA) (Liu, 1995; Jorgensen; Auroy; Martin et al., 2008). Vooral bij grote chirurgische ingrepen zijn deze voordelen van groot belang voor het postoperatieve herstel van de patiënt.

De modulatie van deze inflammatoire response kan worden bereikt door toediening van lokaal anesthetica via

de epidurale of systemische route. Alle RCT's die intraveneuze toediening van lidocaine op herstel van gastrointestinale functie onderzochten (inclusief een recente meta-analyse), suggereren dat het lokaal anestheticum een centrale rol speelt. In een RCT werd zelfs thoracale epidurale analgesie vergeleken met een intraveneuze multimodale analgesie met onder andere lidocaine (Wells et al., 2008; Wongyingsinn et al., 2011). De studies toonden geen significante verschillen tussen de groepen aan.

Epidurale pijnbehandeling en kwaliteit van analgesie

Het is algemeen geaccepteerd en bewezen dat epidurale pijnbestrijding statistisch significant betere analgesie geeft dan PCIA met opioïden. De meeste studies die epidurale analgesie vergelijken met een alternatieve strategie rapporteren een verschil in het voordeel van de epidurale groep (Liu, 2007b; Caputo, 2011). Het absolute verschil dat zij rapporteren varieert tussen 6 en 17 mm op een 100-punt Visual Analog Scale (VAS), wat overeen komt met 0.6 tot 1.7 punten op een Verbal Rating Scale (VRS) (Block et al., 2003; Werawatganon et al., 2005). De vraag is of dit verschil in pijnscores klinisch relevant is. Of andere intraveneuze combinatie strategieën, zoals lidocaine iv, metamizol, NSAID's, opioïden, A-2 agonisten en low dose Ketamine S, dit verschil nog kleiner zouden kunnen maken, zal in de toekomst onderzocht moeten worden.

Volgens de international association for the study of pain (IASP) is er een minimaal verschil van 20 mm op een 100 mm VAS-score nodig om te kunnen bepalen of een analgesietechniek superieur is aan een alternatief (Jensen et al., 2003). Een van de oorzaken voor dit kleine verschil in pijnscores kan liggen aan het feit dat de epidurale techniek, zelfs in ervaren handen, geen 100% succes heeft. De MASTER-trial beschrijft een 0 tot 2% falen bij het plaatsen van een epiduraal katheter, in 17% een inadequate postoperatieve analgesie of voortijdige dislocatie van de katheter en in 8% een vroegtijdig stoppen van de epidurale analgesie ten gevolge van andere oorzaken, zoals infectie (Rigg). Deze gegevens tonen aan dat epidurale analgesie weliswaar in 80 tot 85% van onze patiënten superieure analgesie geven, maar tevens dat 15 tot 20% van de patiënten aangewezen is op rescue-therapie, die vaak te laat en te weinig is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abrahams, M.S., Aziz, M.F., Fu, R.F. & Horn, J.L. (2009). Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 102, 408-417.
- Auroy, Y., Narchi, P., Messiah, A., Litt, L., Rouvier, B., & Samii, K. (1997). Serious complications related to regional anesthesia. Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*, 87, 479-86.
- Ballantyne, J.C., Carr, D.B., deFerranti, S., Suarez, T., Lau, J., & Chalmers, T.C. (1998). The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomised, controlled trials. *Anesth Analg*, 86, 598-612.
- Beattie, W.S., Badner, N.H., & Choi, P. (2001). Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 93, 853-858.
- Beattie, W.S., Badner, N.H., & Choi, P.T. (2003). Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative

myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg*, 97, 919-920.

Block, B.M., Liu, S.S., Rowlingson, A.J. Cowan, A.R., Cowan, J.A. Jr, & Wu, C.L. (2003). Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*, 290, 2455-2463.

Borovskikh, N.A., Lebedev, L.V., Strashkov, V.I., & Vinogradov, A.T. (1990). [Comparative evaluation of the effectiveness of epidural anesthesia with spontaneous respiration and general anesthesia in aorto-femoral bifurcation shunt]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 145, 95-98.

Bridenbaugh, P.O., Greene, N.M., & Brull, S.J. (1998). Spinal (subarachnoid) neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in clinical anesthesia and management of p, 0, X-*.

Broekema, A.A. (1999). *Perioperative analgesia with sufentanil and bupivacaine [dissertation]*. Groningen: Rijksuniv. Groningen, 0, X-.

Brown, D.L., & Carpenter, R.L. (1990). Perioperative analgesia: A review of risks and benefits. *J Cardiothorac Anesth*, 4, 368-83.

Brown, D.L., & Wedel, D.J. (1990). Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD. *Anaesthesia*, 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 0, 1377-1407.

Cameron, C.M., Scott, D.A., McDonald, W.M., ... (2007). A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology*, 106, 997-1002.

Caputo, M., Alwair, H., Rogers, C., Pike, K., Cohen, A., Monk, C., ... Angelini, G. (2011). Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing OPCABG surgery: A prospective randomised controlled trial. *Anesthesiology*, 114, 380-.

Christie, I.W., & McCabe, S. (2007). Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia*, 62, 335-341.

Cook, T.M., Counsell, D., Wildsmiths, J.A. (2009). Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report of the third national audit project of the royal college.. *Br J. Anaesth*, 102, 179-90.

Craig, D. (1981). Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg*, 69, 46-52.

Fowler, S.J., Symons, J., Sabato, S., & Myles, P.S. (2008). Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 100, 154-164.

Freide, H., & Aken, H.K. (2011). Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br. J. Anaesthesia*, 107 (6), 859-68.

Gogarten, W., Vandermeulen, E., Aken, H. van, Kozek, S., Llau, J.V., _ Samama, C.M. (2010). European Socoeity of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology.. *Eur J Anaesthesiol.*, 27 (12), 999-1015.

Guay, J. (2006). The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth*, 20, 335-340.

Horlocker, T.T., & Wedel, D.J. (2000). Review article. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. . *Reg Anesth Pain Med*, 25, 83-98.

Jakobson, K.B., Christensen, M.K., & Carlsson, P.S. (1995). Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. *Br J Anaesth*, 75, 536-40.

Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*, 4, 407-414.

Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S., & Dahl, J.B. (2001). Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2000 (4), CD001893-.

Kehlet, H., & Wilmore, D.W. (2002). Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*, 183, 630-641.

Levy, B.F., Scott, M.J., Fawcett, W., Fry, C., & Rockall, T.A. (2011). Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg.*, 98 (8), 1068-.

Lier, F. van, Geest, P.J. van der, Hoeks, S.E., Gestel, Y.R. van, Hol, J.W., Sin, D.D., ... Poldermans, D. (2011). Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology.*, 115 (2), 315-21.

Liu, S., Carpenter, R.L., & Neal, J.M. (1995). Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Review article.. *Anesthesiology*, 82, 1474-1506.

Liu, S.S., & Wu, C.L. (2007). Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg*, 104, 689-702.

- Liu, S.S., & Wu, C.L. (2007). The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg*, 105, 789-808.
- Liu, S.S., Block, B.M., & Wu, C.L. (2004). Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 101, 153-161.
- Macario, A., Weinger, M., Carney, S., & Kim, A. (1999). Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*, 89, 652-658.
- Martin, F., Martinez, V., Mazoit, J.X., Bouhassira, D., Cherif, K., Gentili, M.E., & Fletcher, D. (2008). Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology*, 109, 484-490.
- McLaren, A.D., Stockwell, M.C., & Reid, V.T. (1978). Anaesthetic techniques for surgical correction of fractured neck of femur. A comparative study of spinal and general anaesthesia in the elderly.. *Anaesthesia*, 33, 10-14.
- Modig, J. (1976). Respiration and circulation after total hip replacement surgery. *Acta Anesthesiol Scand*, 20, 225-236.
- Modig, J., Borg, T., Bagge, L., & Saldeen, T. (1983). Role of epidural and of general anesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anesth*, 55, 625-9.
- Moen, V., Dahlgren, N., & Irestedt, L. (2004). Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*, 101, 950-959.
- Moore, J.M., & Liu, S.S. (1998). The role of pain relief in postoperative outcome. *Problems-in-Anesthesia*, 10 (1), 91-102.
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (2002). Richtlijn antistolling en neuraxisblokkade. Utrecht: NVA, 0, X-.
- Oderda, G.M., Said, Q., Evans, R.S., Stoddard, G.J., Lloyd, J., Jackson, K., ... Samore, M.H. (2007). Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother*, 41, 400-406.
- Park, W.Y., Thompson, J.S., & Lee, K.K. (2001). Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*, 234, 560-569.
- Pöpping, D.M., Zahn, P.K., Aken, H.K. van, Dasch, B., Boche, R., & Pogatzki-Zahn, E.M. (2008). Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*, 101, 832-840.
- Raimer, C., Priem, K., Wiese, A.A., Birnbaum, J., Dirkmorfeld, L.M., Mossner, A., ... Volk, T. (2007). Continuous psoas and sciatic block after knee arthroplasty: good effects compared to epidural analgesia or i.v. opioid analgesia: a prospective study of 63 patients. . *Acta Orthop*, 78, 193-200.
- Rawal, N., Sjostrand, U., Christoffersson, E., Dahlstrom, B., Arvill, A., & Raymond, H. (1984). Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg*, 63, 583-592.
- Rigg, J.R., Jamrozik, K., Myles, P.S., Silbert, B.S., Peyton, P.J., Parsons, R.W., & Collins, K.S. (2002). Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 359, 1276-1282.
- Rodgers, A., Walker, N., Schug, S., McKee, A., Kehlet, H., Zundert, A. van, Sage, D., ... MacMahon, S. (2000). Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*, 0 (321), 1493-.
- Rosenberg, P.H. (2000). Contraindications for regional anaesthesia- central blocks. In: Van Zundert A, ed. XIX Annual ESRA Congress. Highlights in regional anaesthesia and pain the, 0, X-.
- Svircevic, V., Dijk, D. van, Nierich, A.P., Passier, M.P., Kalkman, C.J., Heijden, G.J. van der , & Bax, L. (2011). Meta-analysis of Thoracic Epidural Anesthesia versus General Anesthesia for Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 114, 271-282.
- Svircevic, V., Nierich, A.P., Moons, K.G.M., Diephuis, J.C., Ennema, J.J., Brandon Bravo Bruinsma, G.J., ... Dijk, D. van (2011). Thoracic Epidural Anesthesia for Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*, 114, 262-270.
- Wells, L.T., Durieux, M.E., & Groves, D. (2008). Effect of Intravenous Lidocaine vs Epidural Bupivacaine on recovery after open colon resection. *Anesthesiology*, 109, A1093-.
- Werawatganon, T., & Charuluxanun, S. (2005). Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 25 (1), CD004088-.
- Wijeyesundera, D.N., Beattie, W.S., Austin, P.C., Hux, J.E., & Laupacis, A. (2008). Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*, 372, 562-569.
- Wongyingsinn, M., Baldini, G., Charlebois, P., Liberman, S., Stein, B., & Carli, F. (2011). Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med.*, 36 (3), 241-8.

Wu, C.L., Hurley, R.W., Anderson, G.F., Herbert, R., Rowlingson, A.J., & Fleisher, L.A. (2004). Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med*, 29, 525-533.

Yeager, M.P., Glass, D.D., Neff, R.K., & Brinck-Johnsen, T. (1987). Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 66, 729-736.

Contra-indicaties bij epidurale pijnbehandeling postoperatief

Uitgangsvraag

Contra-indicaties bij epidurale pijnbehandeling bij postoperatieve pijnbestrijding.

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 mogelijke 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.

Epidurale pijnbehandeling zou kunnen worden overwogen bij patiënten die een verhoogd risico lopen op postoperatieve pulmonale complicaties bij grote thoraco/abdominale ingrepen.

Ter voorkoming van GI motiliteitsstoornissen na abdominale chirurgie kan de toediening van intraveneuze of epidurale toediening van locaalanesthetica overwogen worden.

Het valt te overwegen om patiënten die een vaatchirurgische ingreep moeten ondergaan, een epidurale anesthesie/analgesie te geven. Aangezien er geen cardiaal beschermend effect is, is het niet raadzaam om noodzakelijke anticoagulantia te staken voor het prikken van een neuraxiale blokkade, tenzij dit vereist is volgens de richtlijn neuraxisblokkade en antistolling (2012, concept).

Bij patiënten die naar verwachting een grote kans hebben op matige tot ernstige postoperatieve pijn, zou een regionale analgesietechniek of een maximale systemische multimodale pijntherapie moeten worden overwogen.

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

Overwegingen

Pre-existente neurologische aandoening

Een pre-existente neurologische aandoening als contra-indicatie wordt gemeld voor spinaal anesthesie, maar niet specifiek voor epidurale anesthesie, gebaseerd op de hypothese (niet getest) dat abnormaal zenuwweefsel gevoeliger voor de neurotoxiciteit van lokaal anesthetica zou zijn dan normaal zenuwweefsel (Bridenbaugh et al., 1998).

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 (Horlocker).

Brown et al., (1990b) formuleren 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'.

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, nauwkeurig te documenteren en dient de patiënt geïnformeerd te worden dat zijn aandoening kan verslechteren ongeacht de anesthesietechniek.

Algemeen

Op dit moment ontbreekt overtuigend bewijs dat de combinatie van thoracale epidurale analgesie en algehele anesthesie een vermindering geeft van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit in een algemene chirurgische populatie (uitzondering is misschien een marginaal positief effect op postoperatieve pulmonale complicaties). Daarnaast is het de laatste jaren steeds duidelijker geworden dat postoperatieve epidurale pijnbestrijding vooral toegepast wordt wegens de goede pijnstilling met als mogelijke bonus een theoretisch kwalitatief beter postoperatief herstel (Caputo et al., 2011).

Aspecten van een kwalitatief beter postoperatief herstel zouden kunnen zijn; het handhaven van fysiologische grenzen, grotere veiligheid, minder misselijkheid en braken, beter emotioneel welbevinden, minder vermoeidheid en sedatie, kortere opnameduur en een grotere tevredenheid. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de waarde van deze effecten van de kwaliteitsaspecten nooit goed aangetoond zijn in een vergelijkende studie tussen epiduraal anesthesie en optimale parenterale farmacologische pijnbestrijding. Om verschillende redenen is het ook niet aannemelijk dat dit bewijs er de komende jaren gaat komen. Een van de redenen is dat het positieve effect van epidurale analgesie in oudere studies werd toegeschreven aan het antitrombotisch effect van deze techniek. Met de komst van de LMWH's en hun toepassing als trombose profylaxe is dit voordeel sterk afgenomen. Daarnaast evalueren de chirurgische technieken meer en meer naar minimaal invasieve procedures. Endovascular Aortic Aneurysm Repair (EVAR) is een goed voorbeeld hoe de procedure op zichzelf de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit vermindert in vergelijking met de oude conventionele ingreep. Door de lagere incidentie van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, ten gevolge van minimaal invasieve chirurgie, zal een potentieel voordeel van anesthesietechnieken in het algemeen en epidurale anesthesie/analgesie in het bijzonder steeds lastiger te bewijzen zijn (Levy et al., 2011).

Ook voor orthopedische ingrepen worden in veel studies belangrijke verschillen gerapporteerd in morbiditeit tussen algehele en epidurale anesthesie-/analgesietechnieken. Een beter alternatief voor epidurale anesthesie bij extremitetenchirurgie is een perifere zenuwblokkade, omdat de risicobenefit-analyse door minder ernstige bijwerkingen, zoals serieuze neurologische complicaties, in het voordeel voor de perifere blokkades uitvalt. Indien goed vergelijkbaar qua ingreep, geeft een perifere zenuwblokkade een vergelijkbaar resultaat voor postoperatieve analgesie en functioneel herstel (Fowler et al., 2008; Raimier et al., 2007). In het verleden was het succes percentage van perifere blokkades soms laag (70 tot 80%) en afhankelijk van de ervaring van de anesthesioloog in casu. Met de komst van echogeleide perifere zenuwblokkades is dit succes percentage op zijn minst vergelijkbaar met epidurale blokkades (Abrahams et al., 2009).

Uiteraard hebben perifere zenuwblokkades hun eigen complicaties, zoals tijdelijke paresthesieën (mits niet bewust gebruikt voor identificatie van de zenuw), systemische toxiciteit van het lokaal anestheticum en

zenuwbeschadiging. De incidentie van dergelijke complicaties, resulterend in verlenging van de ziekenhuisopnameduur of een extra chirurgische ingreep alsmede neurologische complicaties na één jaar, zijn erg laag. Het is aannemelijk dat met het gebruik van echo deze complicaties verder zullen afnemen. Single shot of continue perifere zenuwblokkades zijn qua effect gelijkwaardig aan de epidurale analgesie en verdienen qua veiligheid wellicht de voorkeur in een selecte groep patiënten en ingrepen.

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

Onderbouwing

Achtergrond

Epidurale anesthesie wordt verondersteld een veilige techniek te zijn. De incidentie van ernstige complicaties, zoals een epiduraal hematoom of een abces, wordt tussen 1:1000 en 1:6000 gesteld van het aantal ingebrachte katheters (Moen; Cameron; Christie; Cook et al., 2009). Hoewel dit laatste getal hoog lijkt, betekent dit in feite dat een gemiddeld anesthesioloog eens in de 10 tot 20 jaar een ernstige complicatie kan veroorzaken.

Inmiddels zijn er de laatste jaren meerdere studies geweest die deze getallen bevestigen (Moen; Pöpping). Het is niet geheel duidelijk waarom de incidentie van complicaties de laatste 10 tot 15 jaar is toegenomen. Deels kan dit zijn door een nauwkeuriger registratie van complicaties als gevolg van de steeds strengere veiligheidseisen. Een ander mogelijkheid is de toename van epidurale hematomen door de wijdverbreide invoering van low molecular weight heparin (LMWH). Dit geldt in het bijzonder voor patiënten die reeds andere anticoagulantia gebruiken, zoals acetylsalicylzuur, clopidrogel of vitamine K antagonisten.

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 (Svircevic 2011a en 2011b). 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 (Rosenberg et al., 2000).

Hieronder worden de volgende contra-indicaties besproken:

- infectie nabij de punctieplaats en sepsis;
- pre-existente neurologische aandoening;
- verhoogde intracraniele druk;
- stollingsstoornissen;

- geen toestemming van de patiënt.

Conclusies / Summary of Findings

Infectie nabij de punctieplaats en sepsis

Niveau 3	Algemeen wordt aangenomen dat er een verhoogd risico op meningitis of epiduraal abces is 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. <i>Bronnen (C: Jakobsen et al., 1995; D: Brown et al., 1990b; Bridenbaugh et al., 1998; Rosenberg, 2000)</i>

Pre-existente neurologische aandoening

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. <i>Bronnen (D Brown et al., 1990b; Bridenbaugh et al., 1998; Rosenberg, 2000; Stoelting et al., 1993; Horlocker et al., 2000)</i>

Verhoogde intracraniële druk

Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat epidurale pijnbehandeling absoluut gecontra-indiceerd is bij patiënten die een aandoening hebben met een verhoogde intracraniële druk. <i>Bronnen (D Rosenberg et al., 2000)</i>

Samenvatting literatuur

Infectie nabij de punctieplaats en sepsis

Bij infectie op de punctieplaats en sepsis gaat het om het verhoogde risico op meningitis en een epiduraal abces. Wij weten niets over een eventueel verhoogd risico in absolute zin (wat betreft getalsmatig), omdat er alleen case reports bestaan van het epiduraal abces (Brown et al., 1990b; Bridenbaugh et al., 1998).

Jakobsen et al., toonden in 1995 aan dat het inbrengen van (meerdere) epiduraal katheters 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 wordt.

Pre-existente neurologische aandoening

Patiënten met een pre-existente neurologische aandoening van het centrale zenuwstelsel vormen, met betrekking tot het anesthesie management, een potentieel dilemma voor de anesthesioloog. 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 (Horlocker et al., 2000). De meest conservatieve en 'medico-legaal veilige' benadering is het vermijden van regionale anesthesie bij deze categorie patiënten. Maar bepaalde patiënten, met name degenen 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 (Modig et al., 1983).

Verhoogde intracraniele druk

Epidurale pijnbehandeling kan bij patiënten die een neurologische aandoening hebben met verhoogde intracraniele druk resulteren in hernatie van vasomotore en respiratoire centra van de medulla. Intracraniele aandoeningen zonder verhoogde intracraniele druk vormen gewoonlijk geen contra-indicatie (Rosenberg).

Stollingsstoornissen

Met betrekking tot stollingsstoornissen verwijzen wij naar de richtlijn 'Antistolling en neuraxisblokkade' van de NVA en ESA (Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie; [Gogarten et al., 2010](#))

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- [Abrahams, M.S., Aziz, M.F., Fu, R.F. & Horn, J.L. \(2009\).](#) Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 102, 408-417.
- [Auroy, Y., Narchi, P., Messiah, A., Litt, L., Rouvier, B., & Samii, K. \(1997\).](#) Serious complications related to regional anesthesia. Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*, 87, 479-86.
- [Ballantyne, J.C., Carr, D.B., deFerranti, S., Suarez, T., Lau, J., & Chalmers, T.C. \(1998\).](#) The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomised, controlled trials. *Anesth Analg*, 86, 598-612.
- [Beattie, W.S., Badner, N.H., & Choi, P. \(2001\).](#) Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 93, 853-858.
- [Beattie, W.S., Badner, N.H., & Choi, P.T. \(2003\).](#) Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg*, 97, 919-920.
- [Block, B.M., Liu, S.S., Rowlingson, A.J. Cowan, A.R., Cowan, J.A. Jr, & Wu, C.L. \(2003\).](#) Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*, 290, 2455-2463.
- [Borovskikh, N.A., Lebedev, L.V., Strashkov, V.I., & Vinogradov, A.T. \(1990\).](#) [Comparative evaluation of the effectiveness of

- epidural anesthesia with spontaneous respiration and general anesthesia in aorto-femoral bifurcation shunt]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 145, 95-98.
- Bridenbaugh, P.O., Greene, N.M., & Brull, S.J. (1998). Spinal (subarachnoid) neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in clinical anesthesia and management of p, O, X-*.
- Broekema, A.A. (1999). Perioperative analgesia with sufentanil and bupivacaine [dissertation]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 0, X-.
- Brown, D.L., & Carpenter, R.L. (1990). Perioperative analgesia: A review of risks and benefits. *J Cardiothorac Anesth*, 4, 368-83.
- Brown, D.L., & Wedel, D.J. (1990). Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD. *Anaesthesia*, 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 0, 1377-1407.
- Cameron, C.M., Scott, D.A., McDonald, W.M., ... (2007). A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology*, 106, 997-1002.
- Caputo, M., Alwair, H., Rogers, C., Pike, K., Cohen, A., Monk, C., ... Angelini, G. (2011). Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing OPCABG surgery: A prospective randomised controlled trial. *Anesthesiology*, 114, 380-.
- Christie, I.W., & McCabe, S. (2007). Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia*, 62, 335-341.
- Cook, T.M., Counsell, D., Wildsmiths, J.A. (2009). Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report of the third national audit project of the royal college.. *Br J. Anaesth*, 102, 179-90.
- Craig, D. (1981). Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg*, 69, 46-52.
- Fowler, S.J., Symons, J., Sabato, S., & Myles, P.S. (2008). Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 100, 154-164.
- Freide, H., & Aken, H.K. (2011). Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br. J. Anaesthesia*, 107 (6), 859-68.
- Gogarten, W., Vandermeulen, E., Aken, H. van, Kozek, S., Llau, J.V., _ Samama, C.M. (2010). European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology.. *Eur J Anaesthesiol.*, 27 (12), 999-1015.
- Guay, J. (2006). The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth*, 20, 335-340.
- Horlocker, T.T., & Wedel, D.J. (2000). Review article. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. . *Reg Anesth Pain Med*, 25, 83-98.
- Jakobson, K.B., Christensen, M.K., & Carlsson, P.S. (1995). Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. *Br J Anaesth*, 75, 536-40.
- Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, A.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*, 4, 407-414.
- Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S., & Dahl, J.B. (2001). Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2000 (4), CD001893-.
- Kehlet, H., & Wilmore, D.W. (2002). Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*, 183, 630-641.
- Levy, B.F., Scott, M.J., Fawcett, W., Fry, C., & Rockall, T.A. (2011). Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg.*, 98 (8), 1068-.
- Lier, F. van, Geest, P.J. van der, Hoeks, S.E., Gestel, Y.R. van, Hol, J.W., Sin, D.D., ... Poldermans, D. (2011). Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology.*, 115 (2), 315-21.
- Liu, S., Carpenter, R.L., & Neal, J.M. (1995). Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Review article.. *Anesthesiology*, 82, 1474-1506.
- Liu, S.S., & Wu, C.L. (2007). Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg*, 104, 689-702.
- Liu, S.S., & Wu, C.L. (2007). The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg*, 105, 789-808.
- Liu, S.S., Block, B.M., & Wu, C.L. (2004). Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 101, 153-161.

- Macario, A., Weinger, M., Carney, S., & Kim, A. (1999). Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*, 89, 652-658.
- Martin, F., Martinez, V., Mazoit, J.X., Bouhassira, D., Cherif, K., Gentili, M.E., & Fletcher, D. (2008). Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology*, 109, 484-490.
- McLaren, A.D., Stockwell, M.C., & Reid, V.T. (1978). Anaesthetic techniques for surgical correction of fractured neck of femur. A comparative study of spinal and general anaesthesia in the elderly.. *Anaesthesia*, 33, 10-14.
- Modig, J. (1976). Respiration and circulation after total hip replacement surgery. *Acta Anesthesiol Scand*, 20, 225-236.
- Modig, J., Borg, T., Bagge, L., & Saldeen, T. (1983). Role of epidural and of general anesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anesth*, 55, 625-9.
- Moen, V., Dahlgren, N., & Irestedt, L. (2004). Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*, 101, 950-959.
- Moore, J.M., & Liu, S.S. (1998). The role of pain relief in postoperative outcome. *Problems-in-Anesthesia*, 10 (1), 91-102.
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (2002). Richtlijn antistolling en neuraxisblokkade. Utrecht: NVA, 0, X-.
- Oderda, G.M., Said, Q., Evans, R.S., Stoddard, G.J., Lloyd, J., Jackson, K., ... Samore, M.H. (2007). Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother*, 41, 400-406.
- Park, W.Y., Thompson, J.S., & Lee, K.K. (2001). Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*, 234, 560-569.
- Pöpping, D.M., Zahn, P.K., Aken, H.K. van, Dasch, B., Boche, R., & Pogatzki-Zahn, E.M. (2008). Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*, 101, 832-840.
- Raimer, C., Priem, K., Wiese, A.A., Birnbaum, J., Dirkmorfeld, L.M., Mossner, A., ... Volk, T. (2007). Continuous psoas and sciatic block after knee arthroplasty: good effects compared to epidural analgesia or i.v. opioid analgesia: a prospective study of 63 patients. . *Acta Orthop*, 78, 193-200.
- Rawal, N., Sjostrand, U., Christoffersson, E., Dahlstrom, B., Arvill, A., & Raymond, H. (1984). Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg*, 63, 583-592.
- Rigg, J.R., Jamrozik, K., Myles, P.S., Silbert, B.S., Peyton, P.J., Parsons, R.W., & Collins, K.S. (2002). Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 359, 1276-1282.
- Rodgers, A., Walker, N., Schug, S., McKee, A., Kehlet, H., Zundert, A. van, Sage, D., ... MacMahon, S. (2000). Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*, 0 (321), 1493-.
- Rosenberg, P.H. (2000). Contraindications for regional anaesthesia- central blocks. In: Van Zundert A, ed. XIX Annual ESRA Congress. Highlights in regional anaesthesia and pain the, 0, X-.
- Svircevic, V., Dijk, D. van, Nierich, A.P., Passier, M.P., Kalkman, C.J., Heijden, G.J. van der , & Bax, L. (2011). Meta-analysis of Thoracic Epidural Anesthesia versus General Anesthesia for Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 114, 271-282.
- Svircevic, V., Nierich, A.P., Moons, K.G.M., Diephuis, J.C., Ennema, J.J., Brandon Bravo Bruinsma, G.J., ... Dijk, D. van (2011). Thoracic Epidural Anesthesia for Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*, 114, 262-270.
- Wells, L.T., Durieux, M.E., & Groves, D. (2008). Effect of Intravenous Lidocaine vs Epidural Bupivacaine on recovery after open colon resection. *Anesthesiology*, 109, A1093-.
- Werawatganon, T., & Charuluxanun, S. (2005). Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 25 (1), CD004088-.
- Wijeyesundera, D.N., Beattie, W.S., Austin, P.C., Hux, J.E., & Laupacis, A. (2008). Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*, 372, 562-569.
- Wongyingsinn, M., Baldini, G., Charlebois, P., Liberman, S., Stein, B., & Carli, F. (2011). Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med.*, 36 (3), 241-8.
- Wu, C.L., Hurley, R.W., Anderson, G.F., Herbert, R., Rowlingson, A.J., & Fleisher, L.A. (2004). Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med*, 29, 525-533.
- Yeager, M.P., Glass, D.D., Neff, R.K., & Brinck-Johnsen, T. (1987). Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 66, 729-736.

Buikwandblokken

Uitgangsvraag

Welk buikwandblok heeft de voorkeur bij patiënten die een open of minimaal invasieve abdominale chirurgische procedure ondergaan?

Aanbeveling

Wanneer er voor een buikwandblok wordt gekozen, overweeg om het Quadratus lumborum (QL) blok of erector spinae plane (ESP) blok te prikken in plaats van het transversus abdominal plane (TAP) blok.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van verschillende soorten buikwandblokken bij open en laparoscopische buikoperaties. Er werd literatuur gevonden voor de vergelijkingen tussen quadratus lumborum (QL) en transversus abdominal plane (TAP) blok, tussen erector spinae plane (ESP) en TAP blok, tussen rectus sheath (RS) en TAP blok en tussen QL en ESP blok. De bewijskracht voor de vergelijking QL versus TAP blok was redelijk voor de cruciale uitkomsten en laag voor de belangrijke uitkomstmaten, daarmee komt de bewijskracht uit op redelijk. De bewijskracht van alle beschreven uitkomstmaten was voor de overige vergelijkingen laag. De totale bewijskracht voor deze vergelijkingen komt hiermee op laag. Hier ligt een kennislacune.

Voor de uitkomstmaten pijn en opioïden gebruik werd niet de gedefinieerde grens van klinische relevantie bereikt, echter de combinatie van lagere pijnscores en lager opioïden gebruik wijst mogelijk toch op een superioriteit van QL en ESP vergeleken met TAP.

Het TAP blok wordt pas beschreven sinds 2001, het QL-blok wordt beschreven sinds 2007. Hierdoor is er tot op heden beperkte literatuur betreffende de vergelijking tussen de twee blokken, ook worden er in de studies verschillende blokken met elkaar vergeleken voor verschillende type chirurgie (open *versus* laparoscopisch, ingrepen gepaard gaande met veel postoperatieve pijn *versus* ingrepen met beperkte postoperatieve pijn). Behoudens het type chirurgie zijn er ook binnen één buikwandblok verschillende manieren van uitvoer. Het QL-blok wordt beschreven in QLB1, QLB2 en transmuscular QLB. Ook het TAP blok kent verschillende benaderingswijzes (posterior, anterior, lateral, subcostal). De gedachte is dat het QL-blok superieure analgesie geeft doordat het een groter sensibel gebied dekt (Th4-L1 voor QL, Th6-Th12 voor TAP).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor deze module zijn waarden of voorkeuren van de patiënt niet van toepassing gezien het onderwerp.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van het plaatsen van een buikwandblok zullen voor ieder buikwandblok gelijk zijn gezien voor iedere blok dezelfde materialen en medicatie nodig is. Ook het scholen van het personeel en de tijdsinvestering zullen voor de verschillende blokken gelijk zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De buikwandblokken verschillen in het gemak van uitvoer. Voor de procedure zijn dezelfde materialen nodig (naald – medicatie – echo). Voor de uitvoer van een QL/ESP blok moet de patiënt op buik of in zijligging liggen of zitten. Een TAP blok kan veelal in rugligging worden uitgevoerd en daarna gemakkelijker geprikt worden. Er zijn tot op heden geen evaluaties gedaan naar de verschillende interventies met betrekking tot de implementatie danwel de haalbaarheid.

Voor het implementeren van een buikwandblok zal, behoudens scholing en het beschikbaar zijn van materialen, een korte tijdsinvestering vragen van de operator, OK-team en anesthesioloog. Indien de anesthesioloog ervaren is in het plaatsen van een buikwandblok zal dit bij de gemiddelde patiënt weinig tijd innemen (< 5 minuten). De aanvaardbaarheid van een buikwandblok zal niet beperkt zijn gezien het de postoperatieve zorg voor de patiënt optimaliseert door het verminderen van de behoefte aan opioïden en mogelijke bijwerkingen hiervan ten opzichte van geen gebruik van een buikwandblok.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen klinisch relevant verschil aangetoond in analgetisch effect tussen de verschillende buikwandblokken (gemeten in pijnscores en postoperatief opioïden gebruik) bij patiënten die een open of minimaal invasieve abdominale chirurgische procedure ondergaan. Ook lijkt er geen klinisch relevant verschil tussen de buikwandblokken in het optreden van bijwerkingen.

Toch wijst de literatuur op een lichte superioriteit (combinatie van licht lagere pijnscores en licht lager opioïden gebruik) van QL en ESP vergeleken met TAP.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland en wereldwijd bestaat een grote variatie in de perioperatieve pijnbehandeling bij abdominale ingrepen. Naast de klassieke buikwandblokken als rectus sheath (RS) blok, iliohypogastricus/ilioinguinalis en midaxillaire transversus plane blok zijn in de laatste jaren steeds meer dorsale fascie blokken beschreven zoals de dorsale transversus plane blok en de quadratus lumborum (QL) blokken I, II en III. In theorie zullen de meer dorsale blokken een betere pijnbehandeling door een betere craniocaudale spreiding bereiken, maar omdat zij duidelijk dieper en dicht bij sensibele structuren liggen, kunnen deze blokken in principe ook een groter risico op complicaties hebben. Gezien het iliohypogastricus/ilioinguinalis veelal enkel wordt toegepast bij liesbreukchirurgie is dit buikwandblok buiten de richtlijn gelaten. Dit leidt tot de klinische vraag: Welk buikwandblok heeft de voorkeur bij patiënten die een open of minimaal invasieve abdominale chirurgische procedure ondergaan?

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	It was not possible to draw conclusions or grade the level of evidence for any outcome in the comparison between erector spinae plane block and rectus sheath block, due to the absence of data. Source: -

Samenvatting literatuur

Description of studies

Main study characteristics of all included randomized controlled trials (RCTs) are outlined in table 1. As shown in the table, studies included various surgical procedures, different abdominal wall block solutions and follow-up time.

The systematic review and meta-analysis by **Liu (2020)** investigated whether QL blocks or TAP blocks are superior for postoperative pain management and reduce the incidence of adverse reactions after abdominal surgery. The review included eight RCTs, seven of which were included in the current analysis (Blanco, 2016; Han, 2017; Yousef, 2018; Kumar, 2018; Li, 2018; Zhu, 2018; Baytar, 2019). One study was excluded from the current analysis because it was conducted in a pediatric population. The primary outcome was pain score and the secondary outcomes were opioid consumption, postoperative analgesia duration and incidence of postoperative nausea and vomiting. The review had a low risk of bias.

Koo (2020) designed and conducted a systematic review and meta-analysis of RCTs to identify the benefits of ESP blocks compared with other regional blocks in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. The systematic review included eight RCTs and had a low risk of bias. The three RCTs that were in line with the PICO were included in the current analysis.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Population (I/C)	Surgical procedure	Intervention	Control	Follow-up
<i>Comparison 1: QL versus TAP block</i>			<i>QL block</i>	<i>TAP block</i>	
Baytar, 2019	54/53	Laparoscopic cholecystectomy	20 mL 0.25% bupivacaine	20 mL 0.25% bupivacaine	3 months
Blanco, 2016	38/38	Cesarean delivery	0.125% bupivacaine (0.2 mL/kg)	0.125% bupivacaine (0.2 mL/kg)	4 months
Deng, 2019	34/34	Laparoscopic colorectal surgery	20 mL 0.375% ropivacaine	20 mL 0.375% ropivacaine	48 hours
Han, 2017	39/38	Appendectomy	20 mL 0.25% ropivacaine	20 mL 0.25% ropivacaine	2 months
Huang, 2020	38/39	Laparoscopic colorectal surgery	20 mL 0.375% ropivacaine	20 mL 0.375% ropivacaine	30 days
Kumar, 2018	35/35	Low abdominal surgery	20 mL 0.25% ropivacaine	20 mL 0.25% ropivacaine	2 months
Li, 2018	40/40	Cesarean delivery	20 mL 0.375% ropivacaine	20 mL 0.375% ropivacaine	4 months

Luo, 2021	40/40	Gynecological laparoscopic surgery	20 mL 0.375% ropivacaine	20 mL 0.375% ropivacaine	Hospital discharge
Yousef, 2018	30/30	Total abdominal hysterectomy	20 mL of 0.25% bupivacaine	20 mL of 0.25% bupivacaine	3 months
Zhu, 2018	30/30	Total abdominal hysterectomy	20 mL 0.25% ropivacaine	20 mL 0.25% ropivacaine	2 months
<i>Comparison 2: ESP versus TAP block</i>			<i>ESP block</i>	<i>TAP block</i>	
Altıparmak, 2019	34/34	Laparoscopic Cholecystectomy	20 mL 0.25% bupivacaine	20 mL 0.25% bupivacaine	24 hours
Ibrahim, 2020	21/21	Laparoscopic Cholecystectomy	20 mL 0.25% bupivacaine	20 mL 0.25% bupivacaine	24 hours
Tulgar, 2019	20/20	Laparoscopic cholecystectomy	0.5% bupivacaine 20 mL + 2% lidocaine 10 mL + NS 10 mL	0.5% bupivacaine 20 mL + 2% lidocaine 10 mL + NS 10 mL	24 hours
Kamel, 2020	24/24	Total abdominal hysterectomy	20 mL bupivacaine 0.375% + 5 ug/mL adrenaline	20 mL bupivacaine 0.375% + 5 ug/mL adrenaline	24 hours
<i>Comparison 3: RS versus TAP block</i>			<i>RS block</i>	<i>TAP block</i>	
Cowlshaw, 2017	29/30	Midline laparotomy for gynaecological oncology surgery	18 mL 0.5% ropivacaine every four hours for 2 days	18 mL 0.5% ropivacaine every four hours for 2 days	Hospital discharge
<i>Comparison 4: QL versus ESP block</i>			<i>QL block</i>	<i>ESP block</i>	
Aygun, 2020	40/40	Laparoscopic cholecystectomy	30 mL bupivacaine 0.5%, 10 mL lidocaine 2% and 20 mL normal saline, QL block type II.	30 mL bupivacaine 0.5%, 10 mL lidocaine 2% and 20 mL normal saline.	24 hours

ESP = erector spinae plane; QL = quadratus lumborum; RS = rectus sheath; TAP = transversus abdominis plane.

Comparison 1: Quadratus lumborum (QL) block versus transversus abdominal plane (TAP) block

Results

Ten studies compared QL block with TAP block and reported relevant outcomes. The QL block and the TAP block had different variants. In the QL block it was not yet determined if the different variants had the same analgesic effects. However, in this study different QL blocks were compared to different TAP blocks.

1. Postoperative pain

Eight studies reported postoperative pain up to 48 hours, assessed by VAS or NRS scale, as outlined in figure 1. Scores were transformed to a 10-point scale for comparison.

1.1. Postoperative pain at PACU arrival

Not reported.

1.2. Postoperative pain at 6 hours

At 6 hours postoperatively, the mean difference (MD) of pain scores between QL block (n=218) and TAP block (n=217) was -0.81 (95% CI 1.32 to -0.31) in favour of QL block.

1.3. Postoperative pain at 12 hours

At 12 hours postoperatively, the MD of pain scores between QL block (n=228) and TAP block (n=226) was -0.49 (95% CI -1.06 to 0.08) in favour of QL block.

1.4. Postoperative pain at 24 hours

At 24 hours postoperatively, the MD between QL block (n=262) and TAP block (n=260) was -0.28 in favour of QL block (95% CI -0.76 to 0.21).

1.5. Postoperative pain at 48 hours

At 48 hours postoperatively, the MD between QL block and TAP block was -0.20 in favour of QL block (95% CI -0.66 to 0.26; n=68).

All these differences were not considered clinically relevant.

Huang (2020) presented data in median in figures. Pairwise comparisons between groups revealed that VAS scores at rest were lower 12 and 24 h postoperatively in the QL group compared with the TAP group.

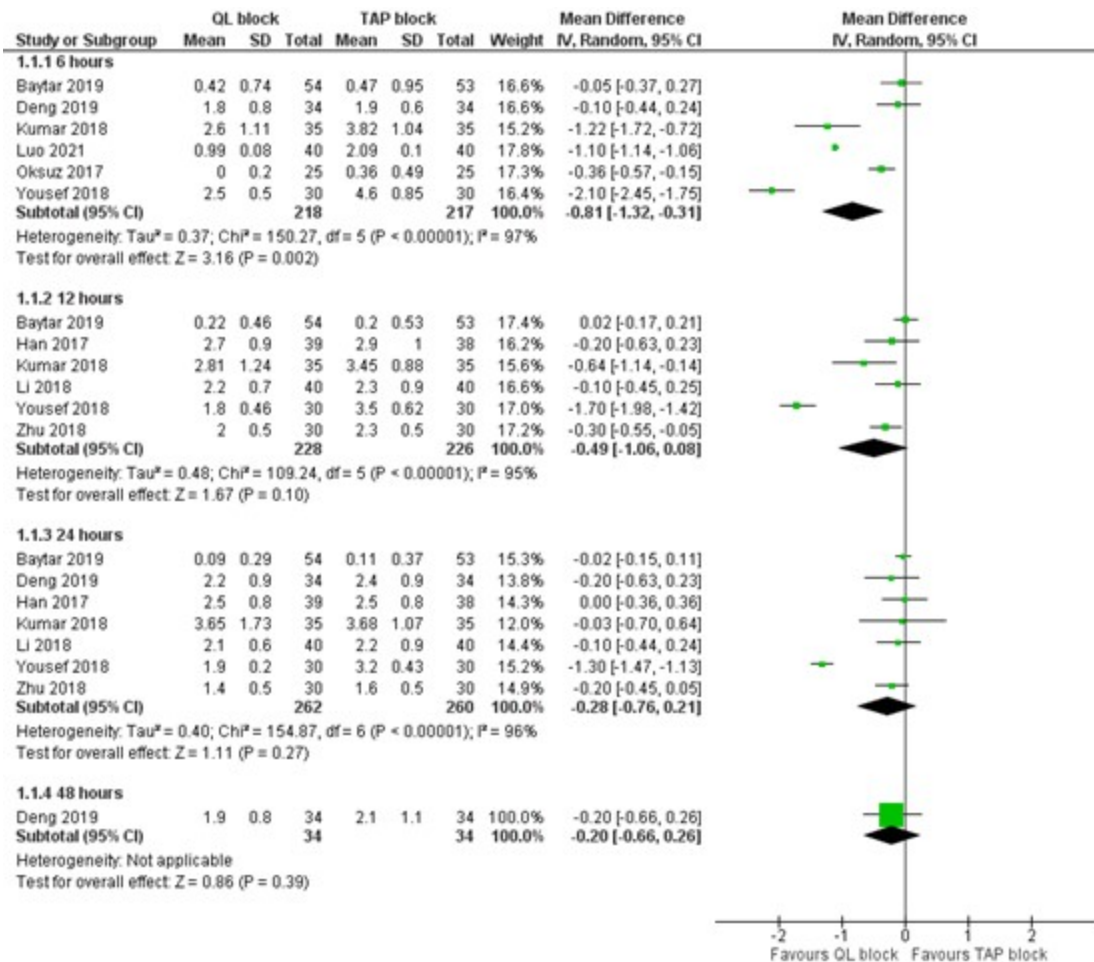


Figure 1. Postoperative pain at rest.

Pain in the first 48 hours postoperatively assessed by VAS or NRS scale, transformed to a 10-point scale for comparison; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

2. Postoperative opioid consumption

Eight studies reported postoperative use of morphine or sufentanil (figure 2). Opioids were converted into equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 µg = i.v. sufentanil 10 µg). At 24 hours postoperatively, MD in morphine i.v. between QL block (n=294) and TAP block (n=294) was -7.31 mg in favour of QL block (95% CI -9.12 to -5.50). The difference was not considered clinically relevant. For the study of **Huang (2020)**, means and standard deviation were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005).

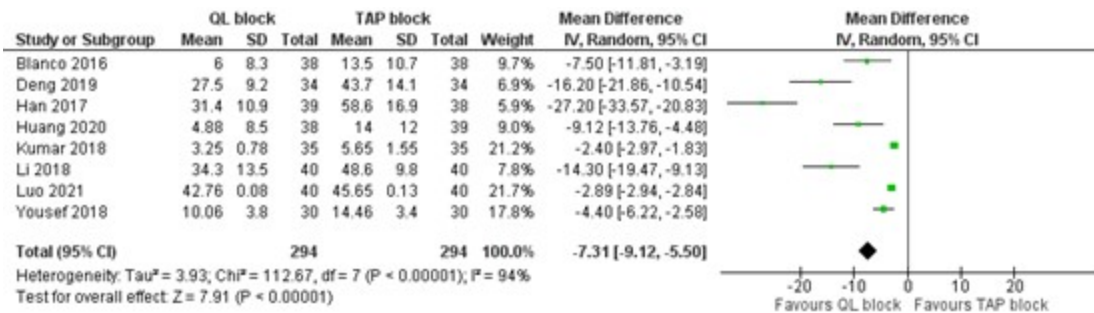


Figure 2. Postoperative morphine consumption (mg).

Opioids were converted into equianalgesic doses of i.v.morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 µg = i.v. sufentanil 10 µg); random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

3. Adverse events

Deng (2019) and Huang (2020) reported no adverse events in either group. The study by Luo (2021) and the meta-analysis by Liu (2020) did not report adverse events.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized studies and therefore started at high. For the outcomes **postoperative pain** and **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 1 level to moderate because of the limited number of included patients (imprecision, -1). For the outcome **adverse events**, the level of evidence was downgraded by two levels to low due to very limited number of events (imprecision, -2).

Conclusions

1. Postoperative pain

Low GRADE	Use of an erector spinae plane block may result in little to no difference in postoperative pain at rest at PACU arrival and in the first 6, 12 and 24 hours postoperatively compared with the use of a transversus abdominal plane block in adults undergoing open or laparoscopic abdominal surgery. Sources: Kamel, 2020; Koo, 2020.

2. Postoperative opioid consumption

Low GRADE	Use of an erector spinae plane block may result in little to no difference in postoperative opioid consumption in the first 24 hours postoperatively compared with the use of a transversus abdominal plane block in adults undergoing open or laparoscopic abdominal surgery. Sources: Kamel, 2020; Koo, 2020.

3. Adverse events

Low GRADE	In adults undergoing open or laparoscopic abdominal surgery, erector spinae plane block may not result in different incidence of adverse events compared with transversus abdominal plane block. <i>Sources: Kamel, 2020; Koo, 2020.</i>

Comparison 3. Rectus sheath (RS) block versus transversus abdominal plane (TAP) block

Results

The study by **Cowlshaw (2017)** compared RS block with TAP block and reported relevant outcomes.

1. Postoperative pain

In patients undergoing midline laparotomy for gynaecological oncology surgery, **Cowlshaw (2017)** compared RS block with TAP block and reported a mean $\pm$ SD pain at rest (VAS score 0-100) of 33.1 ± 19.5 in the RS group (n=29) versus 33.3 ± 25.0 in the TAP group (n=30) in the first 24 hours.

At 24 to 48 hours, the study reported median (IQR) 34 (13-46) versus 28.5 (10-44) in the RS and TAP group, respectively. These differences were not considered clinically relevant.

2. Postoperative opioid consumption

Morphine consumption in the first 24 hours was median (IQR) 32 (12-47) mg in the RS group (n=29) versus 22.5 (10-40) in the TAP group (n=30). The difference was not considered clinically relevant.

3. Adverse events

Cowlshaw (2017) reported no adverse events in either group.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized studies and therefore started at high.

For the outcomes **acute postoperative pain** and **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because it was a single study with a limited number of included patients (imprecision, -2).

For the outcome **adverse events**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low due to the very limited number of events (imprecision, -2).

Conclusions

1. Postoperative pain

Low GRADE	Use of a transversus abdominal plane block may result in little to no difference in postoperative pain at rest in the first 48 hours postoperatively compared with the use of a rectus sheath block in adults undergoing midline laparotomy for gynecological oncology surgery. <i>Sources: Cowlshaw, 2017.</i>

2. Postoperative opioid consumption

Low GRADE	Use of a transversus abdominal plane block may result in little to no difference in postoperative opioid consumption in the first 24 hours postoperatively compared with the use of a rectus sheath block in adults undergoing midline laparotomy for gynaecological oncology surgery. <i>Sources: Cowlshaw, 2017.</i>

3. Adverse events

Low GRADE	In adults undergoing midline laparotomy for gynaecological oncology surgery, transversus abdominal plane block may not result in different incidence of adverse events compared with rectus sheath block. <i>Sources: Cowlshaw, 2017.</i>

Comparison 4. Quadratus lumborum (QL) block versus erector spinae plane (ESP) block

Results

The study by **Aygun (2020)** compared a QLB type 2 block with ESP block and reported relevant outcomes.

1. Postoperative pain

Aygun (2020) reported pain at rest as NRS scores and found median (IQR) scores of 2 (2–2) versus 3 (2–3) the first hour, 2 (2–2) versus 2 (2–2) at 6 hours, 2 (2–2) versus 2 (1–2) at 12 hours, and 2 (1–1) versus 2 (1–2) at 24 hours, for QL block (n=40) versus ESP block (n=40), respectively.

For pain during movement/coughing, the study reported 2 (2–3) versus 3 (3–3) in the first hour, 2 (2–3) versus 2 (2–3) at 6 hours, 2 (2–3) versus 2 (2–3) at 12 hours and 2 (1–3) versus 2 (1–3) at 24 hours, in the QL block group versus the ESP block group, respectively. The differences were not considered clinically relevant, except for during the first hour.

2. Postoperative opioid consumption

The study by **Aygun (2020)** reported a median (IQR) postoperative morphine consumption at 24 hours of 3 (2-5) mg in the QL group versus 3 (2-4.25) mg in the ESP group (both n=40), not a (clinically relevant) difference.

3. Adverse events

Aygun (2020) reported no adverse events in either group.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized studies and therefore starts at high.

For the outcomes **postoperative pain** and **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because it was a single study with a limited number of included patients (imprecision, -2).

For the outcome **adverse events**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low due to the very limited number of events (imprecision, -3).

Conclusion

1. Postoperative pain

Low GRADE	In adults undergoing laparoscopic cholecystectomy, quadratus lumborum block may not result in different postoperative pain at rest and during movement/coughing at 6, 12 and 24 hours postoperatively, compared with erector spinae plane block. There may be less postoperative pain at rest and during movement/coughing in the first hour (PACU arrival) in adults undergoing laparoscopic cholecystectomy receiving a quadratus lumborum block compared to an erector spinae plane block. <i>Sources: Aygun, 2020.</i>

2. Postoperative opioid consumption

Low GRADE	In adults undergoing laparoscopic cholecystectomy, quadratus lumborum block may not result in different postoperative opioid consumption at 24 hours postoperatively, compared with erector spinae plane block. <i>Sources: Aygun, 2020.</i>

3. Adverse events

Very low GRADE	It is unclear whether there is a difference in the incidence of adverse events between the use of a quadratus lumborum block and the use of an erector spinae plane block in adults undergoing laparoscopic cholecystectomy <i>Sources: Aygun, 2020.</i>

Comparison 5: Quadratus lumborum (QL) block versus rectus sheath (RS) block

Results

No studies were identified that compared QL and RS block in a relevant population.

Conclusion

No GRADE	It was not possible to draw conclusions or grade the level of evidence for any outcome in the comparison between quadratus lumborum block and rectus sheath block, due to the absence of data. <i>Source: -</i>

Comparison 6: Erector spinae plane (ESP) block versus rectus sheath (RS) block

Results

No studies were found that compared ESP and RS block in a relevant population.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the favourable and unfavourable effects of various abdominal wall blocks in adult patients undergoing open or laparoscopic abdominal surgery?

Patients	adults undergoing open or laparoscopic abdominal surgery	
Comparison	Intervention	Control
1	QL block	TAP block
2	ESP block	TAP block
3	RS block	TAP block
4	QL block	ESP block
5	QL block	RS block
6	ESP block	RS block
O: Outcome measures	• postoperative pain • postoperative opioid consumption • adverse events	

ESP=erector spinae plane block; RS=rectus sheath block; TAP=transversus abdominal plane block; QL=quadratus lumborum block

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events, as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain (at rest and during mobilization/cough): Validated pain scale (VAS or NRS) at arrival at PACU, 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery. Postoperative opioid consumption: defined as the total consumption in the first 24 hours after surgery (in Morphine Milligram Equivalent (MME)).

Chronic postoperative pain is acknowledged by the working group as a relevant patient outcomes measure, however scarcely studied. In this module chronic postoperative pain is not described in the PICO and results only mentioned in the knowledge gaps.

The working group did not define the other outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point scale and 10 mm on a 100 mm scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg MME between groups was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 4-7-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 243 hits. Studies were selected based on the following criteria:

Inclusion criteria:

- Systematic review of RCTs or RCT
- Open or minimal invasive abdominal surgery
- Published ≥ 2005
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- compared with no block
- comparison of two variants of the same block
- other blocks: paravertebral block, transversalis fascia plane, ilioinguinal/iliohypogastric nerve block
- no original research
- $n < 20$ per arm

A total of 54 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 46 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 8 studies were included.

Results

Two systematic reviews (of which respectively seven and three RCTs were included in this analyses) and six single RCTs were included in the analysis of the literature.

Six comparisons between various abdominal wall blocks were sought in the included literature:

1. quadratus lumborum (QL) block versus transversus abdominal plane (TAP) block
2. erector spinae plane (ESP) block versus transversus abdominal plane (TAP) block
3. rectus sheath (RS) block versus transversus abdominal plane (TAP) block
4. quadratus lumborum (QL) block versus erector spinae plane (ESP) block
5. quadratus lumborum (QL) block versus rectus sheath (RS) block
6. erector spinae plane (ESP) block versus rectus sheath (RS) block

The summary of the literature and conclusions are divided into these comparisons between abdominal wall blocks. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Aygun H, Kavrut Ozturk N, Pamukcu AS, Inal A, Kiziloglu I, Thomas DT, Tulgar S, Nart A. Comparison of ultrasound guided Erector Spinae Plane Block and quadratus lumborum block for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy patients; a prospective randomized study. *J Clin Anesth.* 2020 Jun;62:109696. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109696. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31862217.
- Cowlshaw PJ, Kotze PJ, Gleeson L, Chetty N, Stanbury LE, Harms PJ. Randomised comparison of three types of continuous anterior abdominal wall block after midline laparotomy for gynaecological oncology surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2017 Jul;45(4):453-458. doi: 10.1177/0310057X1704500407. PMID: 28673214.
- Deng W, Long X, Li M, Li C, Guo L, Xu G, Yu S. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec;98(52):e18448. doi: 10.1097/MD.00000000000018448. PMID: 31876726; PMCID: PMC6946210.
- Huang D, Song L, Li Y, Xu Z, Li X, Li C. Posteromedial quadratus lumborum block versus transversus abdominal plane block for postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2020 Jun;62:109716. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109716. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32000070.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005 Apr 20;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13. PMID: 15840177; PMCID: PMC1097734.
- Kamel AAF, Amin OAI, Ibrahim MAM. Bilateral Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Versus Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy. *Pain Physician.* 2020 Jul;23(4):375-382. PMID: 32709172.

- Koo CH, Hwang JY, Shin HJ, Ryu JH. The Effects of Erector Spinae Plane Block in Terms of Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2020 Sep 10;9(9):2928. doi: 10.3390/jcm9092928. PMID: 32927867; PMCID: PMC7564953.
- Liu X, Song T, Chen X, Zhang J, Shan C, Chang L, Xu H. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2020 Mar 2;20(1):53. doi: 10.1186/s12871-020-00967-2. PMID: 32122319; PMCID: PMC7053127.
- Luo H, Lin X, Guo X, Sun A, Luo D, Chen W. Comparison of lumbar square muscle block and transversus abdominis plane block in rapid postoperative rehabilitation after gynecological laparo-scopic surgery. *Acta medica mediterranea*. 2021 Jan 1;37(2):1209-16.

Frequentie en duur van pijn diagnostiek

Deze module omvat de volgende deelvragen:

1. Welk borstwandblok heeft de voorkeur bij patiënten die mammachirurgie ondergaan?
2. Wat is de rol van borstwandblokken (paravertebraal block) ten opzichte van epidurale pijnstilling bij patiënten die een intrathoracale chirurgische procedure ondergaan?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstwandblokken bij mammachirurgie

Uitgangsvraag

Welk borstwandblok heeft de voorkeur bij patiënten die mammachirurgie ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg PECS II (pectoserratus plane block) en SAP als borstwandblok van voorkeur bij mammachirurgie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuur analyse uitgevoerd naar de gunstige en ongunstige effecten van verschillende soorten borstwandblokken bij mammachirurgie. Er werd literatuur gevonden voor zes vergelijkingen:

1. SAP-blok versus PV-blok;
2. ESP-blok versus PV-blok;
3. ESP-blok versus SAP-blok;
4. PECS II-blok versus PV-blok;
5. PECS II-blok versus SAP-blok;
6. PECS II-blok versus ESP-blok.

Postoperatieve pijn op 0, 6, 12 en 24 uur na de ingreep was de cruciale uitkomstmaat, en chronische pijn, gebruik van opioïden en complicaties waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming. Voor postoperatieve pijn, de cruciale uitkomstmaat, werd voor slechts enkele van de vergelijkingen een klinisch relevant verschil gevonden: op de PACU was er voordeel voor het PV-blok en op 12 uur een voordeel van het SAP-blok. PECS II geeft in vergelijking met een PV en een SAP-blok minder pijn op de PACU. Voor de overige vergelijkingen op het gebied van postoperatieve pijn werd geen klinisch relevant verschil gevonden in de eerste 24u.

Hieronder staan per vergelijking de belangrijkste conclusies beschreven.

Alle studies hadden methodologische beperkingen, waardoor er mogelijk risico is op vertekening van de studieresultaten (risk of bias) bij de subjectieve uitkomstmaten.

Vergelijking 1: SAP-blok versus PV-blok

Voor postoperatieve pijn werd een klinisch relevant verschil gevonden voor pijn gemeten in PACU in het voordeel van PV-blok en op 12 uur na de ingreep in het voordeel van SAP-blok.

Voor pijn gemeten op 6 uur na de ingreep komt postoperatieve pijn mogelijk in dezelfde mate voor, en voor pijn gemeten op 24 uur na de ingreep was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken.

Op het gebied van chronische pijn was er voor deze vergelijking geen evidentie.

Het bewijs voor het gebruik van opioïden suggereert een vergelijkbaar gebruik bij toepassing van beide blokken.

Wat betreft de uitkomstmaat complicaties was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken.

De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaat, komt uit op zeer laag. De resultaten kunnen daarom geen richting geven aan de besluitvorming over SAP-blok versus PV-blok voor mammachirurgie.

Vergelijking 2: ESP-blok versus PV-blok

Voor postoperatieve pijn 0-1 uur na de ingreep en 24 uur na de ingreep was de literatuur onzeker over het effect van het type blok (zeer lage GRADE). Voor postoperatieve pijn gemeten tussen 4-6 uur en 8-12 uur na de ingreep suggereert de literatuur geen (klinisch relevant) verschil. De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten, komt uit op zeer laag en kan geen richting geven aan de besluitvorming over de keuze tussen ESP-blok versus PV-blok voor mammachirurgie.

Op het gebied van chronische pijn en complicaties was er geen evidentie. Voor het gebruik van opioïden suggereert de literatuur geen (klinisch relevant) verschil.

Vergelijking 3: ESP-blok versus SAP-blok

Voor de uitkomstmaten postoperatieve pijn (gemeten op 0, 6, 12 en 24 uur na de ingreep) en gebruik van opioïden was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken. Op het gebied van belangrijke uitkomstmaat chronische pijn en complicaties was er geen evidentie. De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaat, komt uit op zeer laag en kan geen richting geven aan de besluitvorming over de keuze tussen ESP-blok versus SAP-blok voor mammachirurgie.

Vergelijking 4: PECS II-blok versus PV-blok

Er werd een klinisch relevant verschil gevonden voor postoperatieve pijn gemeten direct na de ingreep in het voordeel van PECS II. Voor pijn gemeten op 6, 12, en 24 uur na de ingreep suggereert het bewijs geen (klinisch relevant) verschil.

Voor het gebruik van opioïden was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken. Voor chronische pijn en complicaties werd er geen literatuur gevonden. Deze resultaten kunnen daarom geen richting geven aan de besluitvorming over PECS II- versus PV-blok voor mammachirurgie.

Vergelijking 5: PECS II-blok versus SAP-blok

In een studie werd er een klinisch relevant verschil gevonden voor postoperatieve pijn gemeten direct na de ingreep in het voordeel van PECS II. In de andere studie werd geen klinisch relevant verschil gevonden. Voor pijn gemeten op de overige tijdstippen was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken. Ook voor chronische pijn, gebruik van opioïden en complicaties was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken.

Vergelijking 6: PECS II-blok versus ESP-blok

Voor postoperatieve pijn direct na de ingreep was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken. Het bewijs voor postoperatieve pijn op 6, 12 en 24 uur gemeten na de ingreep suggereert geen verschil in het gebruik van beide blokken. De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten, komt uit op zeer laag en kan geen richting geven aan de besluitvorming over de keuze tussen PECS I/ II-blokken versus ESP-blok voor mammachirurgie.

Het bewijs voor het gebruik van opioïden suggereert een vergelijkbaar gebruik bij toepassing van beide blokken. Er is geen klinisch relevant verschil volgens de grenzen bepaald door deze werkgroep voor deze richtlijn. Echter, gezien de lage pijnscores en bekend beperkt morfinegebruik kan een verschil in bijna 5 mg morfine mogelijk toch wijzen op een klinisch relevant verschil tussen de blokken.

Voor complicaties was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken. Op het gebied van chronische pijn was er geen evidentie.

Samenvattend was de bewijskracht van alle beschreven uitkomstmaten voor alle vergelijkingen laag tot zeer laag (GRADE). Hier ligt een kennislacune. De literatuur kan onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling in deze module is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten, waaronder expert opinie, en waar mogelijk aangevuld met literatuur.

Postoperatieve pijn

Er zijn over het algemeen lage pijnscores (gemiddelde/mediaan NRS 2 – 4), waardoor het vinden van een MCID van 1 op een 10-punts schaal of 10 mm op een 100 mm schaal relatief moeilijker. Hoewel niet kan worden voldaan aan de criteria voor een MCID, lijkt er soms enig voordeel te zijn voor een blok. Zo is bijvoorbeeld PECSII in het voordeel ten opzichte PV (6, 12, en 24uur) en ESP (PACU, 6, 12 en 24u). PV is in vergelijking met ESP op PACU, 6 en 24u in het voordeel (12u geen verschil); SAP is enkel op 6 uur mogelijk wat meer in het voordeel ten opzichte van een PV-blok; maar in vergelijking met een ESP-blok, heeft een ESP meer voordeel op 12 uur.

Postoperatief opioïdengebruik

Op het gebied van postoperatief opioïdengebruik werd geen klinisch relevant verschil gevonden voor alle vergelijkingen. Ook hier is het relevant om te vermelden dat het gemiddelde opioïdengebruik relatief laag is (maximaal $19,6 \pm 2,7$ mg/24uur in 1 studie, veelal <10 mg/24 uur).

Chronische pijn

De RCT van Fuiji is de enige van de 26 geïnccludeerde studies die het effect van het blok op chronische pijn heeft geëvalueerd, zij vonden minder patiënten met matige tot ernstige chronische pijn in de groep die een PECS II blok (4/40) hebben gehad in vergelijking met een SAP blok (13/40). Gezien het zeer beperkte aantal uitkomsten over het verschil in chronische pijn tussen de verschillende blokken kunnen hier geen conclusies aan verbonden worden, en ligt hier een kennislacune.

Adverse events

Op het gebied van de adverse events werden geen klinisch relevante verschillen gevonden ofwel kon er geen conclusie aan worden verbonden vanwege te lage bewijskracht.

Blanco beschreef het PECS I in 2011, het PECS II in 2012 en het SAP-blok ESP in 2013 (Blanco, 2011; 2012; 2013). Forero heeft het ESP beschreven in 2016 (Forero, 2016). Hierdoor is er tot op heden nog beperkte literatuur betreffende de vergelijking tussen de verschillende blokken.

Het zijn allen fasciale plane blokken, waarbij een hoog volume moet worden toegediend om een analgetisch effect te krijgen.

- PECS II is een PECS I (n. pectoralis medialis en lateralis, tussen m. pectoralis major en minor) met daarbij een laterale injectie tussen m. pectoralis minor en m. serratus anterior (laterale en anterieure tak van n. Intercostalis Th2-4). In deze analyse is veelal PECS II onderzocht in vergelijking met andere blokken, bij één vergelijking is PECS I verricht.
- Bij een SAP (**tussen de m. latissimus dorsi en m. serratus anterior muscles of onder de m. serratus anterior**) zouden de n. intercostobrachialis, de n. cutaneus lateralis vd n. intercostalis (Th 3-9), de n. thoracis longus en de n. thoracodorsalis verdoofd kunnen worden.
- Bij ESP wordt in het plane onder de m. erector spinae lokaal anestheticum toegediend, waarbij sommige studies aantonen dat er spreiding is naar de paravertebrale ruimte en andere naar de dorsale rami van de spinale zenuw.

De spreiding van het lokaal anestheticum is variabel, wat wil zeggen dat bij injectie met eenzelfde volume en op eenzelfde locatie, het verdoofde gebied kan variëren (Yang 2018, Dautzenberg 2019). Dit is tevens aangetoond voor PV-blokkades (Karmaker 2000).

Daarnaast is er bij de geïnccludeerde studies verschillende doseringen lokaal anestheticum gegeven, wat het vergelijken onderling bemoeilijkt.

Generaliseerbaarheid

Ondanks dat enkel studies werden geïnccludeerd met oncologische mammachirurgie, vallen hier ook verschillende type chirurgie (borstsparende mammachirurgie, mastectomie, met of zonder okselklierdissectie) onder, welke gepaard gaande met variërende ernst postoperatieve pijn. Of resultaten naar niet-oncologische mammachirurgie of andere extra-thoracale ingrepen ge-extrapoleert kunnen worden, wordt niet beantwoord in deze module. Desalniettemin zouden de gevonden resultaten in overweging kunnen worden genomen bij deze ingrepen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate postoperatieve pijnstilling te hebben, met zo min mogelijk complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om indien mogelijk het gebruik van opioïden te beperken. Hierdoor zal het risico op de bijwerkingen door opioïden afnemen, zoals obstipatie, sufheid en postoperatieve misselijkheid en braken.

Wat betreft postoperatieve pijn, chronische pijn, opioïdengebruik en bijwerkingen zijn er geen klinische relevante verschillen gevonden wat voor een doorslaggevende keuze kan geven voor een bepaald blok. Bijwerkingen komen niet vaak voor, maar er zijn hierin wel potentiële verschillen te bemerken. Een PV heeft als belangrijkste complicatie een pneumothorax, voor de overige blokken kan dit lokaal anesthetica toxiciteit zijn.

Het PECS- en SAP-blok zijn wellicht wat comfortabeler bij de uitvoer, gezien patiënten tijdens de procedure

kunnen blijven liggen; bij een ESP- en PV-blok moet de patiënt ofwel zitten, op de zij of buik draaien. Belangrijk is om de mogelijkheden te bespreken met de patiënt, gezien er geen duidelijke voorkeur is op basis van de literatuur ten aanzien van het effect op pijn of opioïden, maar er op basis van eventuele bijwerkingen of manier van uitvoeren van de procedure wel een voorkeur kan zijn.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van het plaatsen van een borstwandblok zullen voor ieder borstwandblok gelijk zijn gezien voor iedere blok dezelfde materialen en medicatie nodig is. Ook het scholen van het personeel en de tijdsinvestering zullen voor de verschillende blokken gelijk zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De borstwandblokken verschillen in het gemak van uitvoer. Er is geen vergelijkende studie naar de leercurve tussen de verschillende blokken, maar van het paravertebraal blok is bekend dat deze technisch moeilijker uitvoerbaar is (Coveney, 1998).

Voor de procedure zijn dezelfde materialen nodig (naald – medicatie – echo). Voor de uitvoer van een PV/ESP-blok moet de patiënt op de buik/zijligging/zitten. Een PECS II/SAP-blok kan liggend worden uitgevoerd, wat comfortabeler kan zijn. Er zijn tot op heden geen evaluaties gedaan naar de verschillende interventies met betrekking tot de implementatie, danwel de haalbaarheid.

Voor het implementeren van een borstwandblok zal er behoudens scholing en het beschikbaar zijn van materialen een korte tijdsinvestering vragen van de operateur, OK-team en anesthesioloog. Indien de anesthesioloog ervaren is in het plaatsen van een borstwandblok zal dit bij de gemiddelde patiënt weinig tijd innemen (< 5 minuten). De aanvaardbaarheid van een borstwandblok zal niet beperkt zijn gezien het de postoperatieve zorg voor de patiënt optimaliseert door het verminderen van de behoefte aan opioïden en mogelijke bijwerkingen hiervan ten opzichte van geen gebruik van een borstwandblok.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er werd voor postoperatieve pijn, slechts bij enkele van de vergelijkingen een klinisch relevant verschil gevonden: in de vergelijking tussen PV-blok en SAP-blok, was er op de PACU voordeel voor het PV-blok en op 12 uur een voordeel van het SAP blok. PECS II geeft in vergelijking met een PV-blok en een SAP-blok minder pijn op de PACU.

Er werd geen klinisch relevant verschil aangetoond in postoperatief opioïdgebruik en bijwerkingen tussen de borstwandblokken. Chronische pijn is weinig onderzocht en er is te veel onzekerheid om hier een conclusies aan te verbinden.

Gezien de beperkte beschikbare literatuur is er weinig bewijs om één blok boven het andere blok te stellen. De keuze van het borstwandblok zou gebaseerd moeten zijn op het type chirurgie, de praktische uitvoerbaarheid en tevens de ervaring van de anesthesioloog.

Onderbouwing

Achtergrond

Na oncologische mammachirurgie kan zelfs na een kleinere ingreep matige-ernstige postoperatieve pijn voorkomen, daarnaast is er een hoge prevalentie van chronische pijn variërend van 25-50% (Cregg 2013, Juhl 2016). Een meta-analyse in 2010 (Schnabel 2010) toonde tot 48 uur postoperatief lagere pijnscores en

opioïdengebruik aan bij patiënten die mammachirurgie ondergingen en een paravertebraal (PV) blokkade kregen in vergelijking met geen PV-blok. Karmaker toonde in 2014 eenzelfde incidentie maar minder ernstige chronische pijn en minder effect op de kwaliteit van leven bij patiënten die een PV-blokkade hadden gehad. Het toepassen van een locoregionale techniek (borstwandblok) naast algehele anesthesie heeft dus gunstige effecten. Na bovenstaande studies zijn relatief nieuw fasciale-plane technieken onderzocht, zoals het Erector Spinae Plane (ESP), Serratus Anterior Plane (SAP) en PECS I en II blokken (pectoserratus plane blokken). Verschillende reviews die ESP (Huang 2020), SAP (Xie 2021) of PECS (Meißner 2021) onderzochten geven aan dat elke techniek *an sich* een gunstig effect heeft op postoperatieve pijn, maar het is momenteel onduidelijk welk blok de voorkeur heeft.

Conclusies / Summary of Findings

1. Postoperative pain

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ESP block compared with the use of a PV block for postoperative pain at PACU arrival and 24 hours in adults undergoing breast surgeries. <i>Source: Gurkan 2020; Swisher 2020; Ghamry 2019</i>
Low GRADE	Use of ESP block may result in little to no difference in postoperative pain at 4-6 and 8-12 hours when compared with the use of a PV block in adults undergoing breast surgeries. <i>Source: Gurkan 2020; Ghamry 2019</i>

2. Chronic postoperative pain

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

3. Opioid consumption

Low GRADE	Use of ESP block may result in little to no difference in postoperative opioid consumption when compared with the use of a PV block in adults undergoing breast surgeries. <i>Source: Gurkan 2020; Moustafa, 2020; Swisher 2020; Ghamry 2019</i>

4. Adverse events

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

Comparison 3: Erector spinae plane (ESP) block versus serratus anterior plane (SAP) block

Results

Two studies were included for this comparison (Jiang, 2021; Shrivastava, 2021).

1. Postoperative pain

Jiang (2021) only provided p-values. They reported that postoperative pain scores (NRS, 0-10) in the ESP block group at 0.5 ($P < .001$), 6 ($P = .002$), 12 ($P = .003$) and 24 ($P = .026$) hours after surgery when patients were active was significantly lower than that in the SAP group. Because no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

1.1. Postoperative pain at PACU arrival

Srivastava (2021) reported no difference in pain scores (VAS, 0-100 mm) between ESP block ($n=25$) and SAP block ($n=25$) and therefore this result was not clinically relevant.

1.2. Postoperative pain at 6 hours

Srivastava (2021) reported no difference in pain scores (VAS, 0-100 mm) between ESP block ($n=25$) and SAP block ($n=25$) and therefore this result was not clinically relevant.

1.3. Postoperative pain at 12 hours

Srivastava (2021) reported a mean difference of -10 in pain scores (VAS, 0-100 mm) between ESP block ($n=25$) and SAP block ($n=25$), in favour of patients who received ESP block. This difference was considered clinically relevant.

1.4. Postoperative pain at 24 hours

Srivastava (2021) reported no difference in pain scores between ESP block ($n=25$) and SAP block ($n=25$) and therefore this result was not clinically relevant.

2. Chronic postoperative pain

Not reported.

3. Postoperative opioid consumption

Both Jiang (2021) and Shrivastava (2021) reported postoperative tramadol consumption in 24 hours and were converted to equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (conversion factor 0.1). In **Jiang (2021)**, the mean difference (MD) of opioid consumption between ESP block ($n=30$) and SAP block ($n=30$) was 4.07 (95% CI 2.58 to 5.55) in favour of SAP block (i.e., more opioids required in ESPB group). The difference was considered not clinically relevant.

In **Shrivastava (2021)**, the MD of opioid consumption between ESP block (n=25) and SAP block (n=25) was -0.58 (95% CI -0.84 to -0.32) in favour of ESP block (i.e., more opioids required in SAP group). The difference was considered not clinically relevant.

4. Adverse events

Not reported.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes under this comparison was based on randomized studies and therefore started at high.

For the outcome **postoperative pain at 0, 6, 12 and 24 hours** the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (some concerns/ high risk of bias, -1), and only one small study was included on which a conclusion can be based (imprecision -2).

For the outcome **chronic postoperative pain** no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

For the outcome **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (some concerns risk of bias, -1), variance across studies (inconsistency, -1) and the small sample size (imprecision, -1).

For the outcome **adverse events** no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

Conclusion

1. *Postoperative pain*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ESP block compared with the use of a SAP block for postoperative pain at 0, 6, 12, and 24 hours in adults undergoing breast surgeries. <i>Source: Shrivastava, 2021</i>

2. *Chronic postoperative pain*

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

3. *Postoperative opioid consumption*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ESP block compared with the use of a SAP block for postoperative opioid consumption in adults undergoing mastectomies or breast surgeries. <i>Source: Jiang, 2021; Shrivastava, 2021</i>

4. Adverse events

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

Comparison 4: PECS II block (pectoserratus plane block) versus paravertebral (PV) block

Results

One systematic review (SR) including seven RCTs (Elshanbary, 2021, including Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Tripathy 2019; Annamalai 2017; Syal & Chandel 2017; Kulhari 2016; Wahba & Kamal 2014) and one additional RCT (Jain, 2020) were included for this comparison.

1. Postoperative pain

1.1. Postoperative pain at PACU arrival

Pain scores at PACU arrival were reported by four RCTs (Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Syal & Chandel 2017; Kulhari 2016). The results are presented in figure 2. The mean difference (MD) of pain scores between PECS II block (n=84) and PV block (n=85) was -1.04 (95% CI -1.33 to -0.75), which is a clinically relevant difference in favour of PECS II block.

1.2. Postoperative pain at 6 hours

Pain scores at 6 hours post-surgery were reported by five RCTs (Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Syal & Chandel 2017; Kulhari 2016; Kulhari 2016). The results are presented in figure 2. The MD of pain scores between PECS II block (n=114) and PV block (n=115) was -0.41 (95% CI -0.72 to -0.10) in favour of PECS II block. This difference is not clinically relevant.

1.3. Postoperative pain at 12 hours

Pain scores at 12 hours post-surgery were reported by five RCTs (Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Syal & Chandel 2017; Kulhari 2016; Kulhari 2016). The results are presented in figure 2. The MD of pain scores between PECS II block (n=114) and PV block (n=115) was -0.42 (95% CI -1.33 to 0.50) in favour of PECS II block. This difference is not clinically relevant.

1.4. Postoperative pain at 24 hours

Pain scores at 24 hours post-surgery were reported by 5 RCTs (Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Syal & Chandel 2017; Kulhari 2016; Kulhari 2016). The results are presented in figure 2. The MD of pain scores between PECS II block (n=114) and PV block (n=115) was 0.48 (95% CI -0.26 to 1.22) in favour of PV block.

This difference is not clinically relevant.

The additional study by **Jain (2020)** only reported very limited information, that postoperative pain scores (VAS, 0-10 cm) were not significantly different among the groups (PECS II versus PVB) in the postoperative 24 hour period. Because only the statistical significance of the results was presented and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

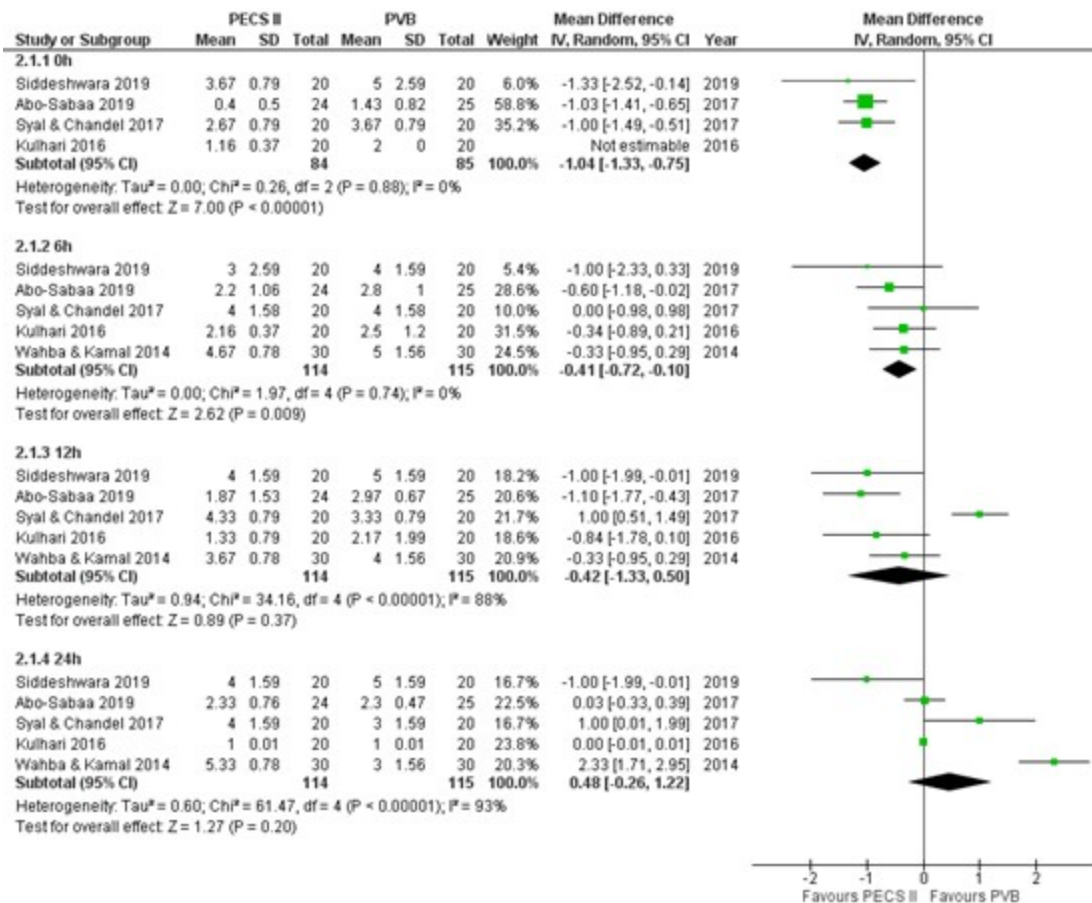


Figure 2. Postoperative pain at 0h, 6h, 12h and 24h

Pain in the first 24 hours postoperatively assessed by a 10-point VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PECS II = pectoralis nerve II block; PVB = paravertebral block

2. Chronic postoperative pain

Not reported.

3. Postoperative opioid consumption

Seven studies reported postoperative use of morphine or fentanyl on which we performed a meta-analysis (Figure 3; Jain, 2020; Siddeshware, 2019; Tripathy, 2019; Abo-Sabaa, 2019; Syal & Chandel, 2017; Kulhari, 2016; Wahba & Kamal, 2014). Opioids were converted into equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 μ g = i.v. sufentanil 10 μ g).

The mean difference (MD) of opioid consumption between PECS II block (n=159) and PV block (n=159) was -

1.04 (95% CI -2.06 to -0.02) in favour of PECS II block. The difference was considered not clinically relevant.

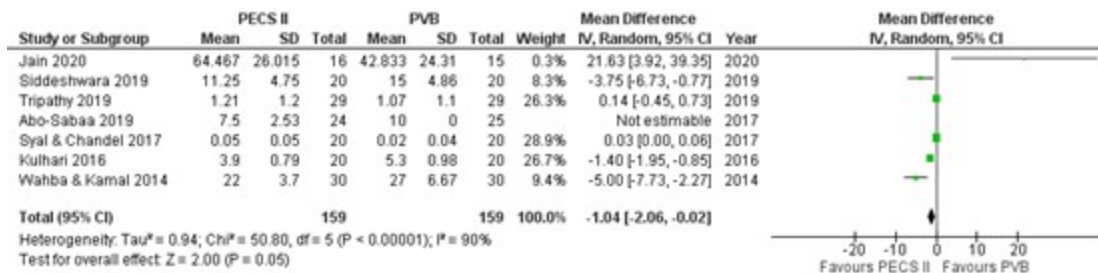


Figure 3. Total postoperative morphine consumption in the first 24 h after surgery (mg)

Opioids were converted into equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 µg = i.v. sufentanil 10 µg); random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PECS II = pectoralis nerve II block; PVB = paravertebral block.

1. Adverse events

Jain (2020) reported that no complications such as inadvertent vascular puncture, pneumothorax, or hypotension occurred in any group (n PECS II = 15; n PVB = 15). This risk difference of 0 is considered not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes under this comparison was based on randomized studies and therefore started at high.

For the outcome **postoperative pain at PACU arrival**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1), and the sample size was small (imprecision, -1).

For the outcome **postoperative pain at 6 hours**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1), and the confidence interval crossing the clinical decision threshold (imprecision, -1).

For the outcome **postoperative pain at 12 and 24 hours**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1), variance across studies indicated by the variance of point estimates in different directions of the effect across studies (inconsistency, -1), and the confidence intervals crossing the clinical decision threshold (imprecision, -1).

For the outcome **chronic pain**, no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

For the outcome **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1), wide variance of point estimates across studies (inconsistency, -1), and the confidence intervals crossing the clinical decision threshold (imprecision, -1).

For the outcome **adverse events**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because it was a study with high risk of bias (-1), and only one study was included in which no events occurred (imprecision -2).

Conclusion

1. Postoperative pain

Low GRADE	Use of PECS II block (pectoserratus plane block) may result in less postoperative pain at PACU arrival when compared with the use of a PV block in adults undergoing mastectomy. Use of PECS II block (pectoserratus plane block) may result in no to little difference in postoperative pain at 6, 12 and 24 hours when compared with the use of a PV block in adults undergoing mastectomy. <i>Source: Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Syal & Chandel 2017; Kulhari, 2016; Wahba & Kamal, 2014</i>

2. Chronic postoperative pain

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

3. Postoperative opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of PECS II block (pectoserratus plane block) compared with the use of a PV block for postoperative opioid consumption in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Jain, 2020; Abo-Sabaa, 2019; Siddeshwara, 2019; Tripathy, 2019; Syal & Chandel, 2017; Kulhari, 2016; Wahba & Kamal, 2014</i>

4. Adverse events

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of PECS II block (pectoserratus plane block) compared with the use of a PV block for adverse events in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Jain, 2020</i>

Comparison 5: PECS II block (pectoserratus plane block) versus serratus anterior plane (SAP) block

Results

Three RCTs were included (Bakeer, 2020; Jain, 2020; Fujii, 2019).

1. Postoperative pain

Jain (2020) reported very limited information, that postoperative pain scores (VAS, 0-10cm) were not significantly different among the groups (PECS II block versus SAP block) in the postoperative 24-hour period. Because only the statistical significance of the results was presented, and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

1.1. Postoperative pain at PACU arrival

Pain scores at PACU arrival were reported by two RCTs (Bakeer, 2020; Fujii, 2019, Table 6). **Bakeer (2020)** reported no difference in pain scores in rest between PECS II block (n=60) and SAP block (n=60) and therefore this result was not clinically relevant. The study reported a median difference of -1 in pain scores during movement between PECS II block (n=60) and SAP block (n=60), in favour of PECS II block. This difference was considered clinically relevant.

Fujii (2019) reported a median difference of -5 in pain scores between PECS II block (n=40) and SAP block (n=40), in favour of PECS II block. This difference was considered not clinically relevant.

Table 6. Post operative pain scores at PACU arrival.

Study	Pain	PECS II block	n	SAP block	n	Median difference	In favour of	Clinically relevant?
Bakeer (2020)	VAS (0-10 cm) during rest, in median (range)	0 (0-3)	60	0 (0-2)	60	0	None	n.a.
	VAS (0-10 cm) during movement, in median (range)	0 (0-3)	60	1 (0-3)	60	-1	PECS II block	Yes
Fujii (2019)	VAS (0-100mm) in median (IQR)	18 (11-27)	40	23 (11-35)	40	-5	None	No

IQR=interquartile range

1.2. Postoperative pain at 6 hours

Not reported.

1.3. Postoperative pain at 12 hours

Bakeer (2020) reported no difference in pain scores (VAS, 0-10 cm) in rest or during movement between PECS II block (n=60) and SAP block (n=60) and therefore this result was not clinically relevant.

1.4. Postoperative pain at 24 hours

Bakeer (2020) reported no difference in pain scores (VAS, 0-10 cm) in rest or during movement between PECS II block (n=60) and SAP block (n=60) and therefore this result was not clinically relevant.

2. Chronic pain

One RCT reported on chronic pain. **Fujii (2019)** reported chronic pain scores, scored on a 11-point numerical rating scale (NRS), defined as: 1-3 mild pain; 4-6 moderate pain; and 7-10 severe pain. The number of patients with moderate or severe chronic pain was lower in the PECS II group (4 of 40, 10%) compared to patients with moderate or severe chronic pain was lower in the SPB group (13 of 40, 33%) (RR=0.31 95% CI 0.11 to 0.86). This difference was considered clinically relevant.

3. Postoperative opioid consumption

Two RCTs reported on opioid consumption (Bakeer, 2020; Jain, 2020). **Bakeer (2020)** reported that those patients who requested morphine in the PECS and SAP groups consumed a single dose of 2 mg. Therefore, there is no clinically relevant difference in mean opioid consumption between the groups (risk difference = 0).

For the study of **Jain (2020)** opioids were converted into equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 µg = i.v. sufentanil 10 µg). The mean difference of opioid consumption between PECS II block (n=16) and SAP block (n=15) was 22.97 (95% CI 7.23 to 38.71) in favour of SAP block. The difference was considered clinically relevant.

4. Adverse events

Two RCTs reported on adverse events (Bakeer, 2020; Jain, 2020). **Bakeer (2020)** reported that no cases of pneumothorax, local anesthetic toxicity, or opioid side effects as respiratory depression, pruritus, or urinary retention were recorded in any group (n PECSS II = 60; n SAP = 60). This risk difference of 0 is considered not clinically relevant.

Jain (2020) reported that no complications like inadvertent vascular puncture, pneumothorax, or hypotension occurred in any group (n PECSS II = 15; n SAP = 15). This risk difference of 0 is considered not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes under this comparison was based on randomized studies and therefore starts at high.

For the outcome **postoperative pain at PACU**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (some concerns risk of bias, -1), and small studies (imprecision -1).

For the outcome **postoperative pain at 12h and 24h**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (some concerns/ high risk of bias, -1), and only one study was included on which a conclusion can be based (imprecision -2).

For the outcome **chronic postoperative pain**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (some concerns risk of bias, -1), and only one small study was included on which a conclusion can be based (imprecision -2).

For the outcome **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (high risk of bias, -1), variance across studies (inconsistency, -1) and the small sample size (imprecision, -1).

For the outcome **adverse events**, the level of evidence was downgraded by 3 levels to very low because it was a study with high risk of bias (-1), and only two small studies were included in which no events occurred (imprecision -2).

Conclusion

1. *Postoperative pain*

Low GRADE	The literature is inconclusive about the effect of PECS II block (pectoserratus plane block) versus SAP block on postoperative pain at PACU in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Bakeer, 2020; Fujji, 2019</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of PECS II block (pectoserratus plane block) compared with the use of a SAP block for postoperative pain at 0-1 and 24 hours in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Bakeer, 2020</i>

2. Chronic postoperative pain

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of PECS II block (pectoserratus plane block) compared with the use of a SAP block for chronic postoperative pain in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Fujji, 2019</i>

3. Postoperative opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of PECS II block (pectoserratus plane block) compared with the use of a SAP block for postoperative opioid consumption in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Bakeer, 2020; Jain, 2020</i>

4. Adverse events

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of PECS II block (pectoserratus plane block) compared with the use of a SAP block for adverse events in adults undergoing mastectomies. <i>Source: Bakeer, 2020; Jain, 2020</i>

Comparison 6: PECS II block (pectoserratus plane block) versus erector spinae plane (ESP) block

Results

One systematic review (SR) with three RCTs (Elshanbary 2021, including Altiparmak, 2018; Gad, 2019; Sinha, 2019) was included.

1. Postoperative pain

1.1. Postoperative pain at PACU arrival

Not reported.

1.2. Postoperative pain at 6 hours

Gad (2019) reported a mean difference (MD) of pain scores between PECS II block (n=23) and ESP block (n=24) of -0.25 (95% CI -0.61 to 0.11) in favour of PECS II block.

Sinha (2019) reported a mean difference (MD) of pain scores between PECS II block (n=30) and ESP block (n=30) of -0.57 (95% CI -0.97 to -0.17) in favour of PECS II block. These differences were considered not clinically relevant.

1.3. Postoperative pain at 12 hours

Pain scores at 12 hours post-surgery were reported by three RCTs (Gad, 2019; Sinha, 2019; Altiparmak, 2018), as outlined in figure 4. The MD of pain scores between PECS II block (n=71) and ESP block (n=74) was -0.52 (95% CI -0.92 to -0.12) in favour of PECS II block. This difference was considered not clinically relevant.

1.4. Postoperative pain at 24 hours

Pain scores at 24 hours post-surgery were reported by three RCTs (Gad, 2019; Sinha, 2019; Altiparmak, 2018), as outlined in figure 4. The MD of pain scores between PECS II block (n=71) and ESP block (n=74) was -0.18 (95% CI -0.44 to 0.09) in favour of PECS II block. This difference was considered not clinically relevant.

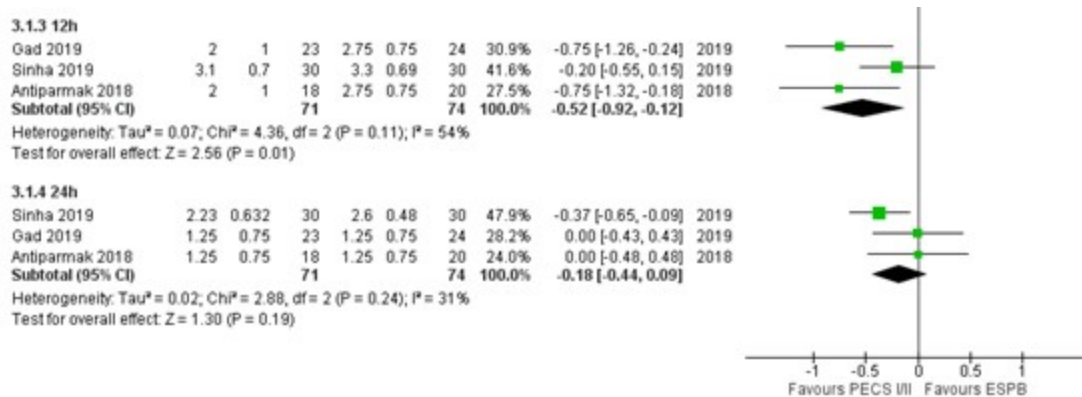


Figure 4. Postoperative pain at 12h and 24h.

Pain in the first 24 hours postoperatively assessed by VAS or NRS scale, transformed to a 10-point scale for comparison; Random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PECS = pectoralis nerve block; ESPB = erector spinae plane block.

2. Chronic postoperative pain

Not reported.

3. Postoperative opioid consumption

All three studies of the SR reported postoperative opioid use of morphine or tramadol in the first 24 hours after surgery, as outlined in figure 5 (Sinha, 2019; Gad, 2018; Antiparmak, 2018). Opioids were converted to equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (conversion factor 0.1). The mean difference of opioid

consumption between PECS II block (n=71) and ESP block (n=74) was -4.68 (95% CI -7.90 to -1.40) in favour of PECS II block (i.e., more opioids required in ESPB group). The difference was considered not clinically relevant.

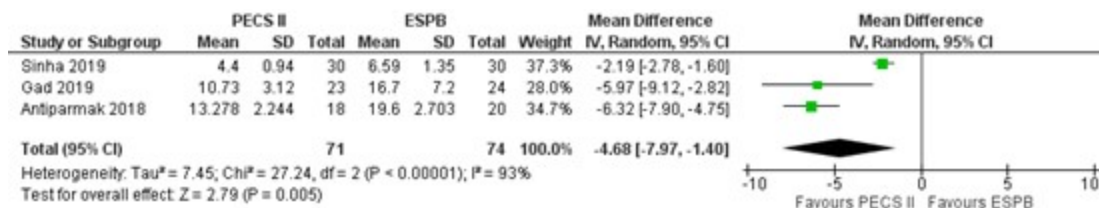


Figure 5. Postoperative morphine consumption (mg).

Opioids were converted to into equianalgesic doses of i.v. morphine for comparison (conversion factor 0.1); random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PECS = pectoralis nerve block; ESPB = erector spinae plane block.

4. Adverse events

Not reported.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes under this comparison was based on randomized studies and therefore starts at high.

For the outcome **postoperative pain at PACU arrival** no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

For the outcome **postoperative pain at 6, 12 and 24 hours**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (some concerns risk of bias, -1) and the confidence intervals crossing the clinical decision threshold (imprecision, -1).

For the outcome **chronic postoperative pain**, no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

For the outcome **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (some concerns risk of bias, -1), and the sample size was small (imprecision, -1).

For the outcome **adverse events** no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

Conclusion

1. Postoperative pain

No GRADE	No evidence was found for postoperative pain at PACU arrival <i>Source: -</i>
Low GRADE	Use of PECS II block (pectoserratus plane block) may result in little to no difference in postoperative pain at 6, 12 and 24 hours when compared with the use of a ESP block in adults undergoing mastectomy. <i>Source: Altiparmak, 2018; Gad, 2019; Sinha, 2019</i>

2. Chronic postoperative pain

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

3. Postoperative opioid consumption

Low GRADE	Use of PECS II block (pectoserratus plane block) may result in little to no difference in postoperative opioid consumption when compared with the use of a ESP block in adults undergoing mastectomy. <i>Source: Altiparmak, 2018; Gad, 2019; Sinha, 2019</i>

4. Adverse events

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

The main study characteristics of all included randomized controlled trials (RCTs) are outlined in table 2. As shown in the table, studies included various surgical procedures, different thoracic wall block solutions and follow-up time.

The systematic review and meta-analysis by **Elshanbary (2021)** compared PECS II block methods with other blocks in patients undergoing breast cancer surgeries. The review included 47 studies, with the search last updated in July 2020. Seven RCTs that were in line with PICO 2 (i.e., comparison of PECS II block and PV

block) and were included in the current analysis (Abo-Sabaa 2019; Siddeshwara 2019; Tripathy 2019; Annamalai 2017; Syal & Chandel 2017; Kulhari 2016; Wahba & Kamal 2014). The seven RCTs were rated with a moderate to low risk of bias by the authors of the systematic review. Three other RCTs were in line with the PICO 3 (i.e., comparison of PECS II block (pectoserratus plane block) and ESP block) and were included in the current analysis (Antiparkmak, 2018; Gad, 2019; Sinha, 2019). The three RCTs were rated with a moderate to low risk of bias by the authors of the systematic review.

The systematic review and meta-analysis by **Xiong (2021)** assessed the postoperative analgesic effects of ESP block and PV block for thoracic and breast surgery (i.e., PICO 4). The systematic review included 10 RCTs, resulting from a literature search up to April 5, 2021. Four RCTs were included in the current analysis (Gurkan, 2020; Moustafa, 2020; Swisher, 2020; Ghamry, 2019). The included studies were all rated with a high risk of bias by the authors of the systematic review.

Table 2. Characteristics of included studies.

Author, year	N (I/C)	Surgical procedure	Intervention	Control	Follow-up
<i>Comparison 1: SAP block versus PV block</i>			<i>SAP block</i>	<i>PV block</i>	
Arora, 2021	20/20	Total mastectomy	3-5 ml lignocaine 2%; 0.4 mL.kg ⁻¹ ropivacaine 0.5%	3-5 ml lignocaine 2%; 0.4 mL.kg ⁻¹ ropivacaine 0.5%	24h
Gabriel, 2021	49/51	Non-mastectomy (unilateral or bilateral)	20 ml (unilateral) or 16 ml (bilateral) epinephrine 1:400 000	20 ml (unilateral) or 16 ml (bilateral) epinephrine 1:400 000	POD 1 (morning)
Jain, 2020	15/15	Unilateral mastectomy	ropivacaine 0.375%	ropivacaine 0.375%	24h
Amin, 2018	30/30	Unilateral mastectomy	0.4 ml/kg of bupivacaine 0.25% with 5 µg/ml epinephrine	15–20 ml of 0.25% bupivacaine with 5 µg/ml epinephrine	3 days
Gupta, 2017	25/25	Modified radical mastectomy with axillary dissection	20 ml bupivacaine 0.5%	20 ml bupivacaine 0.5%	72h
<i>Comparison 2: ESP block versus PV block</i>			<i>ESP block</i>	<i>PV block</i>	
Xiong, 2021:					
<i>Gurkan, 2020</i>	25/25	Breast surgery	20 ml bupivacaine 0.25%	20 ml bupivacaine 0.25%	24h
<i>Moustafa, 2020</i>	45/45	Breast surgery	20 ml bupivacaine 0.25%	20 ml bupivacaine 0.25%	24h
<i>Swisher, 2020</i>	50/50	Breast surgery	25 ml ropivacaine unilateral 0.5%	25 ml ropivacaine unilateral 0.5%	24h

<i>Ghamry, 2019</i>	35/35	Breast surgery	20 ml bupivacaine 0.25%	20 ml bupivacaine 0.25%	24h
<i>Comparison 3: ESP block versus SAP block</i>			<i>ESP block</i>	<i>SAP block</i>	
Jiang, 2021	30/30	Modified radical mastectomy	20 ml ropivacaine 0.5%	20 ml ropivacaine 0.5%	24h
Shrivastava, 2021	25/25	Breast surgery	25 ml bupivacaine 0.25%	25 ml bupivacaine 0.25%	24h
<i>Comparison 4: PECS II block versus PV block</i>			<i>PECS II block</i>	<i>PV block</i>	
Jain, 2020	16/15	Elective unilateral mastectomies	0.375% ropivacaine	0.375% ropivacaine	24h
Elshanbary, 2021:					
<i>Abo-Sabaa, 2019</i>	24/25	Modified radical mastectomy, lumpectomy, simple mastectomy, axillary lymph node dissection	20 ml bupivacaine 0.25%; 10 ml bupivacaine 0.25%	20 ml bupivacaine 0.25%	24h
<i>Siddeshwara, 2019</i>	20/20	Modified radical mastectomy	15 ml mixture of levobupivacaine 0.25% and dexamethasone; 10 ml mixture of levobupivacaine 0.25% and dexamethasone	25 ml levobupivacaine 0.25% and dexamethasone	24h
<i>Tripathy, 2019</i>	29/29	Modified radical mastectomy with axillary lymph node dissection	30 ml lignocaine 0.1%; bupivacaine 0.25%; 1 µg/kg dexmedetomidine	30 ml lignocaine 0.1%; bupivacaine 0.25%; 1 µg/kg dexmedetomidine	24h
<i>Annamalai, 2017</i>	30/30	Modified radical mastectomy	-	-	24h

<i>Syal & Chandel 2017</i>	20/20	Modified radical mastectomy	10 ml bupivacaine (50 mg) 0.5% with 0.5 ml adrenaline 1:10000 (50 µg); 10 ml bupivacaine 0.5% (50 mg) with 0.5 ml adrenaline 1:10000 (50 µg)	20 ml bupivacaine 0.5%; 1 ml adrenaline 1:10000 [100 µg]	24h
<i>Kulhari, 2016</i>	20/20	Modified radical mastectomy	25 ml ropivacaine 0.5%	25 ml ropivacaine 0.5%	24h
<i>Wahba & Kamal 2014</i>	30/30	Modified radical mastectomy	10 ml levobupivacaine 0.25%; 20 ml levobupivacaine 0.25%	15–20 ml levobupivacaine 0.25%	24h
<i>Comparison 5: PECS II block versus SAP block</i>			<i>PECS II block</i>	<i>SAP block</i>	
<i>Bakeer, 2020</i>	60/60	Unilateral modified radical mastectomy	30 ml bupivacaine 0.25%	30 ml bupivacaine 0.25%	24h
<i>Jain, 2020</i>	16/15	Elective unilateral mastectomies with or without axillary dissection	30 ml ropivacaine 0.375%	30 ml ropivacaine 0.375%	24h
<i>Fujii, 2019</i>	40/40	mastectomy	10 ml ropivacaine 0.5%; 20 ml ropivacaine 0.5%	30 ml ropivacaine 0.5%	6 months (Chronic pain)
<i>Comparison 6: PECS II block versus ESP block</i>			<i>PECS II block</i>	<i>ESP block</i>	
<i>Elshanbary, 2021:</i>					
<i>Altiparmak, 2018</i>	18/20	Breast cancer	10 ml bupivacaine 0.25%; 20 ml bupivacaine 0.25%	2-3 ml isotonic saline solution; 20 ml bupivacaine	24h
<i>Gad, 2019</i>	23/24	Breast cancer	10 ml +20 ml levobupivacaine 0.25% + 0.5 µ/kg dexmedetomidine	20 ml levobupivacaine 0.25% + 0.5 µ/kg dexmedetomidine	24h

<i>Sinha, 2019</i>	30/30	Breast cancer	2 ml lignocaine 2%; 15 ml ropivacaine 0.2%; 10 ml ropivacaine 0.2%	2 ml lignocaine 2%; 20 ml ropivacaine 0.2%	24h

ESP = erector spinae plane; PV = paravertebral; PECS = pectoralis nerve; SAP = serratus anterior plane; USG = ultrasound guided; h = hours

Comparison 1: Serratus Anterior Plane (SAP) block versus paravertebral (PV) block

Results

Five RCTs were included for this comparison (Arora, 2022; Gabriel, 2021; Jain, 2020; Amin, 2018; Gupta, 2017).

1. Postoperative pain

All five studies reported postoperative pain up to 24 hours, assessed by VAS or NRS scales. **Jain (2020)** reported very limited information, that postoperative pain scores (VAS, 0-10cm) were not significantly different among the groups (SAP block versus PV block) in the postoperative 24 hour period. Because only the statistical significance of the results was presented and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

Pain scores at PACU arrival were reported by three RCTs (Arora, 2022; Gabriel, 2021; Amin, 2018). **Arora (2022)** reported that postoperative pain scores (NRS, 0-10) were significantly lower in the SAP block group as compared to the PV block group during (p=0.007). Because only statistical p-values were given and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results. The median differences reported by **Gabriel (2021)** and **Amin (2018)** are presented in Table 2 and were considered clinically relevant in favour of PV block in both studies.

Table 2. Postoperative pain scores at PACU arrival, median in cm.

study	Pain	SAP block	n	PV block	n	95%CI	Median difference	In favour of	Clinically relevant?
Gabriel (2021)	NRS-scores (0-10) in median (IQR)	4.0 (0-5.5)	49	0 (0-3.0)	51	-3.00 to -0.00	4.0	PV block	Yes
Amin (2018)	VAS (0-10 cm) during rest, in median (range)	1 (0-4)	30	0 (0-4)	30	-	1	PV block	Yes
	VAS (0-10 cm) during movement, in median (range)	1 (0-4)	30	0 (0-4)	30	-	1	PV block	Yes

IQR=interquartile range

1.2 Postoperative pain at 6 hours

Pain scores at 6 hours post-surgery were reported by two RCT (Arora, 2022; Gupta, 2017). **Arora (2022)** reported that postoperative pain scores (NRS, 0-10) were significantly lower in the SAP block group as compared to the PV block group ($p=0.040$). Because only statistical p-values were given and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results. The mean difference reported in the study by **Gupta (2017)** (-0.16 in favour of SAP block) was not considered clinically relevant (see table 3).

Table 3. Postoperative pain scores at 6 hours, mean in cm (SD not reported).

Study	Pain	SAP block	n	PV block	n	Mean difference	In favour of	Clinically relevant?
Gupta (2017)	VAS (0-100mm)	3.2	25	3.36	25	-0.16	SAP block	No

1.3 Postoperative pain at 12 hours

Pain scores at 12 hours post-surgery were reported by one RCT (Amin, 2018). The difference in pain scores in rest and movement were clinically relevant in favour of SAP block.

Table 4. Postoperative pain scores at 12 hours, median (range) in cm (SD not reported).

Study	Pain	SAP block	n	PV block	n	Median difference	In favour of	Clinically relevant?
Amin (2018)	VAS (0-10 cm) during rest	2 (0-4)	30	3 (0-5)	30	-1	SAP block	Yes
	VAS (0-10 cm) during movement	2 (0-4)	30	3 (1-6)	30	-1	SAP block	Yes

1.4 Postoperative pain at 24 hours

Pain scores at 24 hours post-surgery were reported by four RCTs (Arora, 2022; Gabriel, 2021; Amin, 2018; Gupta, 2017). **Arora (2022)** reported that postoperative pain scores (NRS, 0-10) were significantly lower in the SAP block group as compared to the PV block group ($p=0.032$). Because only statistical p-values were given and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

The median differences of 1.0 between SAP block and PV block in the study by **Gabriel (2021)** was considered clinically relevant in favour of PV block. The mean difference of -1 between SAP and PV block during movement in the study by **Amin (2018)** was considered clinically relevant in favour of SAP block. The pain scores reported by the studies **Gupta (2017)** (median difference -0.56) and **Amin (2018)** for pain in rest (mean difference 0), were considered not clinically relevant.

Table 5. Postoperative pain scores at 24 hours, in median and means.

Study	Pain	SAP block	n	PV block	n	Median difference/ mean difference	In favour of	Clinically relevant?
Gabriel (2021)	NRS-scores (0-10) in median (IQR)	3.0 (2.0-4.0)	49	2.0 (0.5-3.0)	51	1.0	PV block	Yes
Amin (2018)	VAS (0-10 cm) during rest, in median (range)	3 (0-5)	30	3 (0-5)	30	0	None	n.a.
	VAS (0-10 cm) during movement, in median (range)	3 (0-6)	30	4 (0-6)	30	-1	SAP block	Yes
Gupta (2017)	VAS (0-100mm)	2.48	25	3.04	25	-0.56	SAP block	No

2. Chronic postoperative pain

Not reported.

3. Postoperative opioid consumption

Four studies reported postoperative use of morphine or fentanyl on which we performed a meta-analysis (figure 1; Gabriel, 2021; Jain, 2020; Amin, 2018; Gupta, 2017). Opioids were converted into equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 µg = i.v. sufentanil 10 µg). For the study of Gabriel (2021), means and standard deviation (SD) were estimated from the medians and IQRs using the method by Hozo (2005).

The mean difference in morphine i.v. between SAP block (n=119) and PV block (n=121) was -0.30 mg in favour of SAP block (95% CI -3.30 to 2.70). This difference was not considered clinically relevant.

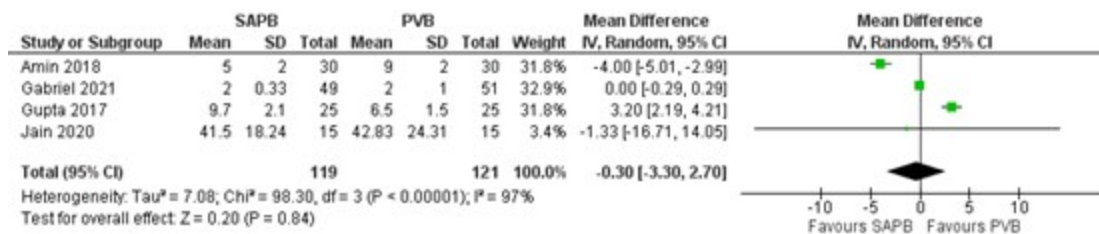


Figure 1. Postoperative morphine consumption (mg)

Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. SAPB = serratus anterior plane block; PVB = paravertebral block

4. Adverse events

One RCT reported on adverse events (Jain, 2020). **Jain (2020)** reported that no complications like inadvertent vascular puncture, pneumothorax, or hypotension occurred in any group (n SAP block = 15; n PV block = 15).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes under this comparison was based on randomized studies and therefore started at high.

For the outcome **postoperative pain at PACU arrival**, the level of evidence was downgraded by two levels to low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1), and the confidence intervals crossing the clinical decision threshold (imprecision, -1).

For the outcome **postoperative pain at 6 hours and 12 hours**, the level of evidence was downgraded by two levels to low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1) and only one study with a small sample was included per time point (imprecision, -1).

For the outcome **postoperative pain at 24 hours**, the level of evidence was downgraded by three levels to very low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1), variance in direction of effect across the studies (inconsistency, -1) and only two studies with small samples were included (imprecision, -1).

For the outcome **chronic postoperative pain** no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

For the outcome **postoperative opioid consumption**, the level of evidence was downgraded by two levels to low because of study limitations (some concerns / high risk of bias, -1) and inconsistency of results indicated by wide variance of point estimates across studies with minimal overlap (inconsistency, -1).

For the outcome **adverse events**, the level of evidence was downgraded by three levels to very low because it was a study with high risk of bias (-1), and only one study was included in which no events occurred and therefore the outcome of interest was not met (imprecision -2).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the favourable and unfavourable effects of various thoracic wall blocks in adult patients undergoing mamma surgery?

PICO's

Patients	patients with mamma surgery	
Comparison	Intervention	Control
1	SAP	PV
2	ESP	PV
3	ESP	SAP
4	PECS II (pectoserratus plane block)	PV
5	PECS II (pectoserratus plane block)	SAP
6	PECS II (pectoserratus plane block)	ESP
Outcome measures	• postoperative pain • chronic postoperative pain • postoperative opioid consumption • adverse events	

ESP= erector spinae plane block; PECS II=pectoralis nerve blocks II; PV= paravertebral (PV) block; SAP=serratus anterior plane block

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and chronic pain and postoperative opioid consumption and adverse events, as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain (at rest and during mobilization/cough): Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS))

or Numeric Rating Scale (NRS) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival, 6, 12, 24. Postoperative opioid consumption: defined as the total consumption in the first 24 hours after surgery (in Morphine Milligram Equivalent; MME). Chronic postoperative pain: pain > 3 months, in line with the international association study of pain (IASP). Adverse events: block failure or insufficient block effect, local anesthetic toxicity, and additionally also pneumothorax for paravertebral block.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10). For standardized mean differences (SMD), 0.5 was considered clinically relevant.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 5-5-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 440 hits. Studies were selected based on the following criteria:

Inclusion criteria:

- Systematic review of RCTs or RCT
- Mamma surgery
- Published ≥ 2005
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- compared with no block
- comparison of two variants of the same block
- comparisons with other blocks: thoracic spinal (blockade, parasternal/rhomboid) intercostal block, transversus thoracic muscle plane, retrolaminar block, interpleural block, serratus-intercostal fascial plane
- no original research
- $n < 20$ per arm

A total of 59 studies (including 7 systematic reviews and 52 additional RCTs) were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 44 studies (including 4 systematic reviews and 40 additional RCTs) were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 15 studies were included.

Results

Two systematic reviews (reporting on 14 RCTs) and 13 additional single RCTs were included in the analysis of the literature.

Six comparisons between various thoracic wall blocks could be made from the included literature:

1. serratus anterior plan (SAP) block versus paravertebral (PV) block;
2. erector spinae plan (ESP) block versus paravertebral (PV) block;
3. erector spinae plane (ESP) block versus serratus anterior plane (SAP) block;
4. pectoralis nerve block (PECS) II (pectoserratus plane block) versus paravertebral (PV) block;
5. pectoralis nerve block (PECS) II block (pectoserratus plane block) versus serratus anterior plane (SAP) block.
6. pectoral nerve block (PECS) II block (pectoserratus plane block) versus erector spinae plane (ESP) block;

Table 1 Overview of studies per block-comparison.

I/C	SAP	PV	ESP
SAP		Arora (2022) Gabriel (2021) Jain (2020) Amin (2018) Gupta (2017)	
ESP	Jiang (2021) Shrivastava (2021)	Xiong (2021)	
PECS II (pectoserratus plane block)	Bakeer (2020) Jain (2020) Fuji (2021)	Elshanbary (2021) Jain (2020)	Elshanbary (2021)

The summary of the literature and conclusions are divided into these comparisons. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Amin SRM, Abdelrahman EA, El Shahat Afify E, Elsayed EM. Ultrasound-guided serratus anterior plane block versus thoracic paravertebral block for postmastectomy analgesia. *Benha Med J* 2018; 35:429436.
- Arora S, Ovung R, Bharti N, Yaddanapudi S, Singh G. Efficacy of serratus anterior plane block versus thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after breast cancer surgery - a randomized trial. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Sep-Oct;72(5):587-592. doi: 10.1016/j.bjane.2021.09.017. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34627832; PMCID: PMC9515677.
- Bakeer AH, Kamel KM, Abdelgalil AS, Ghoneim AA, Abouel Soud AH, Hassan ME. Modified Pectoral Nerve Block versus Serratus Block for Analgesia Following Modified Radical Mastectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Res*. 2020 Jul 14;13:1769-1775.
- Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia*. 2011 Sep;66(9):847-8. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06838.x. PMID: 21831090.
- Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012 Nov;59(9):470-5. doi: 10.1016/j.redar.2012.07.003. Epub 2012 Aug 29. PMID:

22939099.

Blanco R, Parras Maldonado T. Reply to the article entitled "Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery". Reply of the authors. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013 May;60(5):296-7. doi: 10.1016/j.redar.2013.01.002. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23453236.

Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, Iglehart JD, Leight GS, Steele SM, Lyerly HK Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):496-501.

Cregg R, Anwar S, Farquhar-Smith P. Persistent postsurgical pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013;7(2):144-52.

Dautzenberg KHW, Zegers MJ, Bleeker CP, Tan ETH, Vissers KCP, van Geffen GJ, van der Wal SEI. Unpredictable Injectate Spread of the Erector Spinae Plane Block in Human Cadavers *Anesth Analg.* 2019 Nov;129(5):e163-e166.

Elshanbary AA, Zaazouee MS, Darwish YB, Omran MJ, Elkilany AY, Abdo MS, Saadeldin AM, Elkady S, Nourelden AZ, Ragab KM. Efficacy and Safety of Pectoral Nerve Block (Pecs) Compared With Control, Paravertebral Block, Erector Spinae Plane Block, and Local Anesthesia in Patients Undergoing Breast Cancer Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2021 Dec 1;37(12):925-939.

Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016 Sep-Oct;41(5):621-7. doi: 10.1097/AAP.0000000000000451. PMID: 27501016.

Fujii T, Shibata Y, Akane A, Aoki W, Sekiguchi A, Takahashi K, Matsui S, Nishiwaki K. A randomised controlled trial of pectoral nerve-2 (PECS 2) block vs. serratus plane block for chronic pain after mastectomy. *Anaesthesia.* 2019 Dec;74(12):1558-1562. doi: 10.1111/anae.14856. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535722.

Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Curran BP, Said ET, Abramson WB, Khatibi B, Alexander BS, Finneran JJ, Wallace AM, Armani A, Blair S, Dobke M, Suliman A, Reid C, Donohue MC, Ilfeld BM. Serratus anterior plane versus paravertebral nerve blocks for postoperative analgesia after non-mastectomy breast surgery: a randomized controlled non-inferiority trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Sep;46(9):773-778. doi: 10.1136/rapm-2021-102785. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34158376; PMCID: PMC8380889.

Gupta K, Srikanth K, Girdhar KK, Chan V. Analgesic efficacy of ultrasound-guided paravertebral block versus serratus plane block for modified radical mastectomy: A randomised, controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2017 May;61(5):381-386. doi: 10.4103/ija.IJA_62_17. PMID: 28584346; PMCID: PMC5444215.

Huang W, Wang W, Xie W, Chen Z, Liu Y. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in breast and thoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020 Nov;66:109900. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109900. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502778.

Jain D, Mohan VK, Bhoi D, Batra RK, Kashyap L, Shende D, Hussain SY, Srivastava A, Seenu V. Analgesic efficacy and spread of local anesthetic in ultrasound-guided paravertebral, pectoralis II, and serratus anterior plane block for breast surgeries: A randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth.* 2020 Oct-Dec;14(4):464-472. doi: 10.4103/sja.SJA_822_19. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33447188; PMCID: PMC7796746.

Jiang CW, Liu F, Zhou Q, Deng W. Comparison of rhomboid intercostal nerve block, erector spinae plane block and serratus plane block on analgesia for modified radical mastectomy: A prospective randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2021 Oct;75(10):e14539. doi: 10.1111/ijcp.14539. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34133831.

Juhl AA, Christiansen P, Damsgaard TE. Persistent Pain after Breast Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Study on the Prevalence, Associated Treatment Variables, and Pain Type. *J Breast Cancer.* 2016 Dec;19(4):447-454. doi: 10.4048/jbc.2016.19.4.447. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28053634; PMCID: PMC5204052.

Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, Ho AMH Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med.* 2014 Jul-Aug;39(4):289-98.

Meißner M, Austenfeld E, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH, Weibel S, Schnabel A. Pectoral nerve blocks for breast surgery: A meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2021 Apr 1;38(4):383-393. doi: 10.1097/EJA.0000000000001403. PMID: 33259450.

Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105(6):842-52. doi: 10.1093/bja/aeq265. Epub 2010 Oct 14. Erratum in: *Br J Anaesth.* 2013 Sep;111(3):522. PMID: 20947592.

Shrivastava, A. and Gour, V. and Chandrakant and Hingwe, S. To compare the effectiveness of erector spinae plane block with serratus anterior plane block for breast surgery -A comparative study. *Journal of Cardiovascular Disease Research.* 2021; 12: 6.

Xie C, Ran G, Chen D, Lu Y. A narrative review of ultrasound-guided serratus anterior plane block. *Ann Palliat Med.* 2021

Jan;10(1):700-706. doi: 10.21037/apm-20-1542. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33440981.

Xiong C, Han C, Zhao D, Peng W, Xu D, Lan Z. Postoperative analgesic effects of paravertebral block versus erector spinae plane block for thoracic and breast surgery: A meta-analysis. PLoS One. 2021 Aug 25;16(8):e0256611. doi: 10.1371/journal.pone.0256611. PMID: 34432822; PMCID: PMC8386864.

Yang HM, Choi YJ, Kwon HJ, O J, Cho TH, Kim SH. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study. Anaesthesia. 2018;73:12441250.

Intrathoracaal borstwandblokken

Uitgangsvraag

Wat is de rol van borstwandblokken (paravertebraal blok) ten opzichte van epidurale pijnstilling bij patiënten die een intrathoracale chirurgische procedure ondergaan?

Aanbeveling

Geef een lichte voorkeur aan een continue paravertebrale blok boven een epiduraal voor thoracotomieën en VATS.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar effecten van een continue paravertebraal blok en epidurale pijnstilling op postoperatieve pijn, postoperatieve opioïdengebruik en adverse events. Er werd literatuur gevonden voor de vergelijking bij twee typen chirurgie: thoracotomie en VATS. Postoperatieve pijn op 0, 6, 12, 24 en 48 uur na de ingreep was de cruciale uitkomstmaat, en chronische pijn, gebruik van opioïden en complicaties waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming. Alle studies hadden methodologische beperkingen, waardoor er mogelijk risico is op vertekening van de studieresultaten (risk of bias) bij de subjectieve uitkomstmaten.

1. Thoracotomie

Voor postoperatieve pijn werd geen klinisch relevant verschil gevonden voor geen van de tijdstippen (lage GRADE).

Voor pijn gemeten op 6 uur na de ingreep komt postoperatieve pijn mogelijk in dezelfde mate voor, en voor pijn gemeten op 24 uur na de ingreep was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken.

Het bewijs op het gebied van chronische pijn suggereert een vergelijkbaar effect op 3 en 12 maanden.

Wat betreft de uitkomstmaat gebruik van opioïden was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken.

Het bewijs voor incidentie van adverse event hypotensie was redelijk en suggereert een klinisch relevant verschil van een lagere incidentie in het voordeel van paravertebraal blok.

De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaat, komt uit op zeer laag.

2. VATS

Voor postoperatieve pijn op 0-1 uur tijdens rust, werd een mogelijk klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van epidurale pijnstilling (lage GRADE). Voor de andere tijdstippen werd geen klinisch relevant

verschil gevonden (lage GRADE) of was de evidentie van de bewijskracht te laag om een conclusie te kunnen trekken (zeer lage GRADE).

Op het gebied van chronische pijn was er voor deze vergelijking geen onderzoek. Wat betreft de uitkomstmaat gebruik van opioïden was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken.

Het bewijs voor de complicatie hypotensie was laag, er werd mogelijk een klinisch relevant verschil gevonden van een lagere incidentie in het voordeel van paravertebraal blok.

De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaat, komt uit op zeer laag.

Samenvattend is er een minimaal beter analgetisch effect van een epiduraal vergeleken met een continue paravertebraal blok gemeten middels postoperatieve pijnscores en opioïdengebruik, maar met meer kans op hypotensie.

Over een eventueel verschil in effect op chronische pijn van continue paravertebrale en epidurale analgesie bij VATS en thoracotomie kan geen uitspraak worden gedaan, dit is een kennishiaat.

Er is een zwakke bewijskracht qua analgetisch effect (ten voordeel van epiduraal) vergeleken met de iets sterkere bewijskracht qua complicaties (hypotensie: ten voordeel van continue paravertebraal).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Als een continue paravertebraal blok ook intra-operatief bv. door de thoraxchirurg zelf zou ingebracht kunnen worden, dan wordt dit door patiënten als minder belastend ervaren. Bij de afweging tussen wellicht een iets beter analgetisch effect van een epiduraal blok en minder complicaties bij een continue paravertebraal blok zouden naast eventuele comorbiditeit van de patiënt, diens waarden en voorkeuren meegenomen kunnen worden.

Kosten (middelenbeslag)

Vaak wordt dezelfde locoregionale set gebruikt voor een continue paravertebraal blok als voor een epiduraal blok; en worden beiden postoperatief vervolgd door een APS-team. Daardoor zou er geen verschil in kosten zijn tussen beide technieken

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie is niet expliciet onderzocht. Maar epiduraal en continue paravertebraal blok kunnen allebei als een standaard locoregionale techniek in de anesthesiologie beschouwd worden. Er is echter wel meer ervaring (exposure) onder anesthesiologen met epiduraal dan een continue paravertebraal. Er is geen vergelijkende studie naar de leercurve tussen een epiduraal en paravertebraal, maar van het paravertebraal blok is bekend dat deze technisch moeilijker uitvoerbaar is (Coveney, 1998). Specifieke complicaties voor epidurale analgesie zijn het optreden van hypotensie (redelijk frequent) en ernstige neurologische schade(zelden). Continue paravertebraal heeft als belangrijkste complicatie een pneumothorax. Een paravertebraal valt onder intermediair bloedingen-risico versus epiduraal hoog-risico.

In het merendeel van de beschreven studies werd het continue paravertebraal blok ingebracht door de anesthesioloog (12 van de 20 studies). Met name in de meest recente studies gepubliceerd in de laatste 10 jaar werd dit echogeleid uitgevoerd. Mogelijk kan dit leiden tot effectievere pijnstilling (Patnaik 2018), hoewel dit niet expliciet is geëvalueerd in deze module.

Vaak kan een continue paravertebraal blok ook intra-operatief en zelf door de thoraxchirurg ingebracht worden. In 8 van de 20 beschreven studies werd het continue paravertebraal blok intra-operatief ingebracht door de operateur. Dit zou qua tijdsinvestering voor inbrengen van het blok en belasting voor de patiënt (slappend versus wakker) een duidelijk voordeel van een continue paravertebraal blok zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht op pijnscores en opioïdengebruik, komt uit op zeer laag. Voor thoracotomieën en VATS geeft een continue paravertebraal blok dezelfde mate van pijnstilling in vergelijking met een epiduraal blok. Gezien er minder hypotensie (en kans op ernstige neurologische complicaties) van een continue paravertebraal te verwachten zijn, bestaat er een lichte voorkeur voor een continue paravertebraal blok boven een epiduraal. Ondanks dat beide technieken tot het standaard arsenaal van de anesthesioloog behoren, is er meer ervaring met epidurale pijnbestrijding. Aandacht voor scholing is nodig.

Onderbouwing

Achtergrond

Van oudsher werd epidurale pijnstilling gebruikt bij patiënten die een intrathoracale chirurgische procedure ondergaan. Recenter worden meer loco-regionale borstwandblokken gebruikt, zoals erector spinae (ESP) blok, intercostaal (IN) blok, en met name paravertebraal blok (PVB). Deze laatste staat ook als lichte voorkeur in vorige richtlijn boven epiduraal en wordt in Nederland samen met de epiduraal waarschijnlijk het vaakst gebruikt in deze categorie operaties. Vandaar dat voor deze module de focus ligt op de vergelijking tussen een epiduraal en een continue paravertebraal blok.

De vraag die de werkgroep heeft voor deze module is als volgt: Heeft een continue paravertebraal blok de voorkeur boven epiduraal bij intrathoracale chirurgie?

Conclusies / Summary of Findings

Conclusions

1. *Postoperative pain*

Low GRADE	Use of continuous PVB may result in little to no difference in postoperative pain at 2-6, 24, and 48 hours at rest and coughing/ physiotherapy when compared with the use of a TEB in adults undergoing thoracotomy. <i>Source: Yeung, 2016; Li, 2021</i>

2. *Chronic postoperative pain*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of continuous PVB compared with the use of TEB for chronic postoperative pain at 6 months in adults undergoing thoracotomy. <i>Source: Khoronenko, 2018; Li, 2021</i>
Low GRADE	Use of continuous PVB may result in little to no difference in chronic postoperative pain at 3 and 12 months when compared with the use of a TEB in adults undergoing thoracotomy. <i>Sources: Li, 2021</i>

3. Postoperative opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of continuous PVB compared with the use of TEB for postoperative opioid consumption in adults undergoing thoracotomy. <i>Source: Huang, 2020</i>

4. Adverse events

Bleeding

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

Hypotension

Moderate GRADE	Use of continuous PVB likely results in a lower incidence of hypotension in adults undergoing thoracotomy when compared with the use of TEB. <i>Source: Yeung, 2016</i>

Surgery type 2: Video-Assisted Thoractomy (VAT)

1. Postoperative pain

Okajima (2015) and **Yeap (2021)** provided absolute data for postoperative pain comparing PVB with TEB. Results are presented in table 4. **Yeap (2021)** made a distinction between PVB catheter (PVB-A) and single-injection PVB (PVB-B). in the study of **Okajima (2015)** four blocks of PVB and one catheter insertion were performed (results presented under PVB-B).

1.1. Postoperative pain at 0-1h

1.1.1. At rest

Okajima (2015) reported a median difference in pain scores at rest between PVB (n=36) and TEB (n=33) of 2.5 in favour of PVB. This difference was considered clinically relevant.

Yeap (2021) reported a median differences in pain scores at rest between PVB catheter (n=40) and TEB (n=40) of 1 in favour of PVB and no difference in pain scores at rest between single-injection PVB (n=40) and TEB (n=40). The difference between PVB catheter and TEB was considered clinically relevant.

1.1.2. At mobilization

Yeap (2021) reported a median differences in pain scores at mobilization between PVB catheter (n=40) and TEB (n=40) of 0.5 in favour of PVB and no differences in pain scores at mobilization between single-injection PVB (n=40) and TEB (n=40). The differences were not considered clinically relevant.

1.2. Postoperative pain at 6h

1.2.1. At rest

Okajima (2015) reported no difference in pain scores at rest between PVB (n=36) and TEB (n=33).

1.3. Postoperative pain at 12h

1.3.1. At rest

Okajima (2015) reported no difference in pain scores at rest between PVB (n=36) and TEB (n=33).

1.4. Postoperative pain at 24h

1.4.1. At rest

Okajima (2015) reported no difference in pain scores at rest between PVB (n=36) and TEB (n=33).

Yeap (2021) reported a median difference of pain scores at rest between PVB catheter (n=40) and TEB (n=40) of 1 in favour of TEB and a median differences of pain scores at rest between single-injection PVB (n=40) and TEB (n=40) of 0.5 in favour of TEB. The difference between PVB catheter and TEB was considered clinically relevant.

1.4.2. At mobilization

Yeap (2021) reported a median difference of pain scores at mobilization between PVB catheter (n=40) and TEB (n=40) of 0.5 in favour of TEB and a median differences of pain scores at rest between single-injection PVB (n=40) and TEB (n=40) of 1 in favour of TEB. The difference between single-injection PVB and TEB was considered clinically relevant.

1.5. Postoperative pain at 48h

1.5.1. At rest

Okajima (2015) reported no difference in pain scores at rest between PVB (n=36) and TEB (n=33).

Yeap (2021) reported a median difference of pain scores at rest between PVB catheter (n=40) and TEB (n=40) of 1 in favour of TEB and a median difference of pain scores at rest between single-injection PVB (n=40) and TEB (n=40) of 2 in favour of TEB. These differences were considered clinically relevant.

1.5.2. *At mobilization*

Yeap (2021) reported a median differences of pain scores at mobilization between PVB catheter (n=40) and TEB (n=40) of 1 in favour of TEB and a median differences of pain scores at rest between single-injection PVB (n=40) and TEB (n=40) of 2 in favour of TEB. These differences were considered clinically relevant.

Table 4. Postoperative pain scores in median (IQR).

Study	Pain	PVB-A	n	PVB-B	n	TEB	n	Median difference	
								PVB-A vs. TEB	PVB-B vs. TEB
0-1h									
Okajima (2015)	VRS (0-10) at rest	-	-	1,5 (0-6)	36	4 (0-7)	33	-	-2,5 in favour of PVB, clinically relevant
Yeap (2021)	VAS (0-10) at rest	5.0 (3.0-8.0)	40	6.0 (3.5-8.0)	40	6.0 (3.5-8.0)	40	-1 in favour of PVB, clinically relevant	0, none, no
	VAS (0-10) at mobilization	6.5 (4.0-9.0)	40	7.0 (5.0-9.0)	40	7.0 (5.0-9.0)	40	-0,5 in favour of PVB, not clinically relevant	0, none, no
6h									
Okajima (2015)	VRS (0-10) at rest	-	-	1 (0-3)	36	1 (0-3,25)	33	-	0, none, no
12h									
Okajima (2015)	VRS (0-10) at rest	-	-	1 (0-3)	36	1 (0-1,25)	33	-	0, none, no
24h									
Okajima (2015)	VRS (0-10) at rest	-	-	1 (0-3)	36	1 (0-2)	33	-	0, none, no
Yeap (2021)	VAS (0-10) at rest	4.0 (3.0-5.5)	40	4.5 (2.5-6.0)	40	3.0 (1.0-5.0)	40	1 in favour of TEB, clinically relevant	0,5 In favour of TEB, not clinically relevant

	VAS (0-10) at mobilization	6.5 (5.0-8.0)	40	7.0 (5.0-8.0)	40	6.0 (2.0-7.0)	40	0,5 in favour of TEB, not clinically relevant	1 In favour of TEB, clinically relevant
POD2/48h									
Okajima (2015)	VRS (0-10) at rest	-	-	1 (0-3)	36	1 (0-3,5)	33	-	0, none, no
Yeap (2021)	VAS (0-10) at rest	3.0 (1.0-5.0)	40	4.0 (2.0-6.0)	40	2.0 (1.0-4.0)	40	1 in favour of TEB, clinically relevant	2 In favour of TEB, clinically relevant
	VAS (0-10) at mobilization	5.0 (3.0-7.0)	40	6.0 (3.0-8.0)	40	4.0 (2.0-6.0)	40	1 in favour of TEB, clinically relevant	2 In favour of TEB, clinically relevant

PVB-A = paravertebral block catheter; PVB-B = single-injection paravertebral block TEB = thoracic epidural blockade.

Unfortunately, the other RCTs reported postoperative pain scores at the different timepoints in graphs, from which the absolute data could not be extracted. **Ding (2018)** measured postoperative pain using a verbal rating score (VRS; scale of 0–10, with 0 indicating no pain and 10 indicating the worst pain imaginable) assessed at 2, 6, 12, 24, and 48 h after surgery at rest and after coughing. The authors report no significant difference in VRS during coughing among the two groups at 2 hours after surgery. At 6 and 12 hours after surgery, patients in the TEB group had a lower VRS during coughing as compared to the PVB group. There were no significant differences in VRS during coughing among the three groups at 24 and 48 hours after surgery.

Kosiński (2016) measured postoperative pain according to VAS at 1, 24 and 48 hours after the procedures. Both static (at rest) and dynamic assessments (on cough) were performed. The authors report significant differences in the measurements at 24 hours after surgery — both at rest and on coughing ($P = 0.01$ and $P = 0.023$, respectively); and in static pain at 48 hours after surgery ($P = 0.026$), in favour PVB.

Lai (2021) measured VAS at rest and on coughing at PACU, 6, 24 and 48 hours postoperatively. The authors report significant differences in pain at 24 hours at rest and on coughing ($P = 0.001$ and $P < 0.001$, respectively), in favour of TEB, and no significant differences between the two groups at other time points.

Because only the statistical significance of the results was presented and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

2. Chronic postoperative pain

Not reported.

3. Postoperative opioid consumption

Three RCTs reported on postoperative opioid consumption. Results of the meta-analysis is presented in figure 5. As mentioned earlier, **Yeap (2021)** made a distinction between PVB catheter (A) and single-injection PVB (B). Because **Okajima (2015)** and **Lai (2021)** reported on PVB catheter, only the group A of Yeap (2021) was included in the meta-analysis. The mean difference (MD) of opioid consumption between PVB (n=119) and TEB (n=116) was 26.48 (95% CI -7.42 to 60.37) in favour of TEB. This difference was clinically relevant.

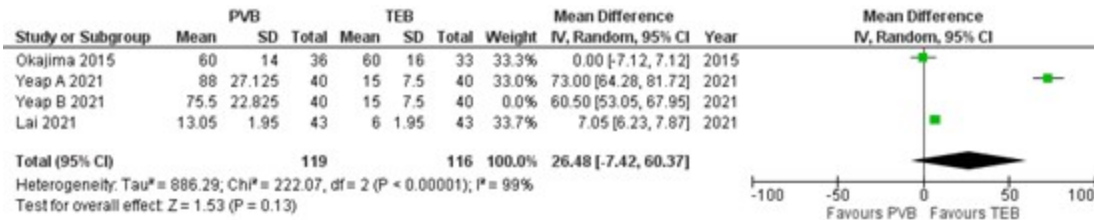


Figure 5. Postoperative opioid consumption.

Opioids were converted into equianalgesic doses of i.v. morphine for analysis (i.v. morphine 10 mg = i.v. fentanyl 100 µg = i.v. sufentanil 10 µg). Random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PVB = paravertebral block; TEB = epidural anesthesia

Ding (2018) and **Kosiński (2016)** reported postoperative opioid consumption in graphs from which the absolute date could not be extracted. **Ding (2018)** compared the total dose of sufentanil used during the 48-h postoperative period. Compared to the PVB group (n= 36), patients in the TEA group (n=32) received lower doses of sufentanil in the 48 h after surgery ($p=0.005$). **Kosiński (2016)** reported the emergency PCA-administered morphine doses (mg h⁻¹) per day in the follow-up time of 72 hours. The comparative analysis of both groups (PVB, n=26; TEB, n=25) did not reveal any significant differences. The mean dose was 0.4 mg h⁻¹ on day 0, 0.37 mg h⁻¹ on day 1, 0.21 on day 2 and 0.14 mg h⁻¹ on day 3. Because only the statistical significance and combined mean values of the comparative analyses were presented and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

4. Adverse events

4.1. Bleeding

Not reported.

4.2. Hypotension

Four RCTs reported on the incidence of hypotension. Results are presented in figure 6. The number of patients with hypotension was higher in patients treated with TEB (40 of 133, 30%) compared to patients treated with PVB (10 of 141, 7.1%) (RR=0.26 95% CI 0.13 to 0.50). This difference is considered clinically relevant.

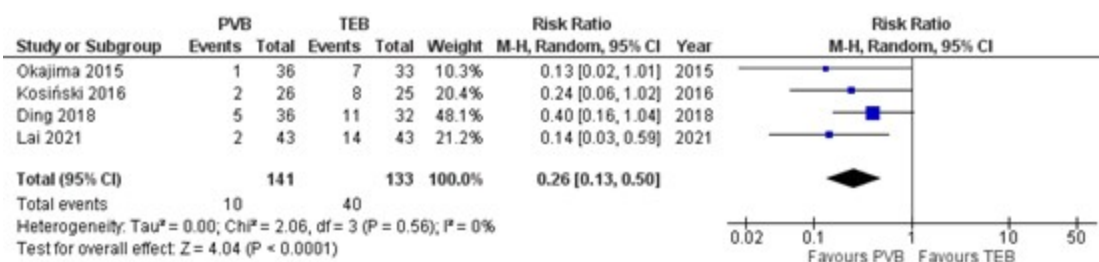


Figure 6. Incidence of hypotension .

Random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PVB = paravertebral block; TEB = epidural anesthesia

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized studies and therefore starts at high.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0-1 at rest and mobilization** was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 and 12 hours at rest** was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain 24 hours at rest** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); conflicting results (inconsistency, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain 24 hours at mobilization** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours at rest** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); conflicting results (inconsistency, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours at mobilization** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); conflicting results (inconsistency, -1); and limited numbers of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias, -1); and limited number of included patients (imprecision, -1).

Conclusions

1. Postoperative pain

Low GRADE	Use of continuous PVB may result in less postoperative pain at 0-1 hours at rest, when compared with the use of a TEB in adults undergoing VATS. Use of continuous PVB may result little to no difference in postoperative pain at 0-1 hours at mobilization, when compared with the use of a TEB in adults undergoing VATS. Use of continuous PVB may result little to no difference in postoperative pain 6 and 12 hours at rest, when compared with the use of a TEB in adults undergoing VATS. <i>Source: Okajima, 2015; Yeap, 2021</i>
Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of continuous PVB compared with the use of TEB for postoperative pain at 24 and 48 hours at rest and at mobilization in adults undergoing VATS. <i>Source: Okajima, 2015; Yeap, 2021</i>

2. Chronic postoperative pain

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

3. Postoperative opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of continuous PVB compared with the use of TEB for postoperative opioid consumption in adults undergoing VATS. <i>Source: Okajima, 2015; Yeap, 2021; Lai, 2021</i>

4. Adverse events

Bleeding

No GRADE	No evidence was found. <i>Source: -</i>

Hypotension

Low GRADE	Use of continuous PVB may result in a lower incidence of hypotension in adults undergoing VATS when compared with the use of TEB. <i>Source: Okajima, 2015; Kosiński, 2016; Ding, 2018; Lai, 2021</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Main study characteristics of all included randomized controlled trials (RCTs) are outlined in table 1. As shown in the table, studies included various surgical procedures, different thoracic wall block solutions and follow-up time.

Yeung (2016) conducted a systematic review and meta-analysis of RCTs to compare the two regional techniques of TEB and PVB in adults undergoing elective thoracotomy. The systematic review included 14 studies involving 798 participants. The review reports that the included studies demonstrated high heterogeneity in insertion and use of both regional techniques. In addition, the included studies had a moderate to high potential for bias, lacking details of randomisation, group allocation concealment or arrangements to blind participants or outcome assessors.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	N (I/C)	Intervention		Control		Follow-up
		Method of insertion	Method of use	Method of insertion	Method of use	
1. Thoracotomy			<i>Continuous PVB</i>		<i>TEB</i>	
From Yeung, 2016:						
<i>Bimston, 1999</i>	30/20	Inserted under direct vision by surgeon.	18 ml 0.5% bupivacaine Bolus followed by infusion of 0.1% bupivacaine with 10 µg/ml fentanyl, 10 - 15 ml/hr.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Uncertain whether catheter was used during operation.	48h
<i>Casati, 2006</i>	21/21	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	5 ml bolus of 0.75% ropivacaine.	48h

<i>De Cosmo, 2002</i>	25/25	Inserted under direct vision by surgeon.	Used at the end of operation only.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	5 ml bolus of 0.2% ropivacaine and sufentanil 10 Zg given as bolus. Catheter used during operation if required.	48h
<i>Grider, 2012</i>	50/25	Inserted under direct vision by surgeon.	Used at the end of operation only.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Used at the end of operation only.	48h
<i>Gulbahar, 2020</i>	25/19	Inserted under direct vision by surgeon.	Used at the end of operation only.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Used at the end of operation only.	48h
<i>Ibrahim, 2009</i>	25/25	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	15 - 20 ml 0.5% ropivacaine bolus followed by 0.375% ropivacaine 0.1 ml/kg/hr infusion.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	15 - 20 ml 0.5% ropivacaine bolus followed by 0.375% ropivacaine 0.1 ml/kg/hr infusion.	48h
<i>Kobayashi, 2013</i>	35/35	Inserted under direct vision by surgeon.	Used at the end of operation only.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Used at the end of operation only.	48h
<i>Matthews, 1989</i>	10/10	Percutaneously by landmark at the end of procedure.	Used at the end of operation only.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Used at the end of operation only.	48h
<i>Messina, 2009</i>	12/12	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Used at the end of operation only.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	Used at the end of operation only.	48h

<i>Pintaric, 2011</i>	16/16	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	0.5% levopubivacaine with 30 µg/kg morphine.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	0.25% levopubivacaine with 30 µg/kg morphine.	48h
<i>Richardson, 1999</i>	46/54	Inserted under direct vision by surgeon.	20 ml bolus of 0.5% bupivacaine, followed by infusion at 0.1 ml/kg/hr.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	10 - 15 ml bolus of 0.25% bupivacaine.	48h
Huang, 2020	45 (IA)/32 (IB)/39 (C)	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	<u>Group A:</u> interplanar approach in an oblique axial transverse section. A dose of 1 mg kg⁻¹ of 0.33% of ropivacaine + a dose of 0.7 mg kg⁻¹ of 0.33% ropivacaine added every 4 h during the operation. <u>Group B:</u> interplanar approach in sagittal parasagittal section. A dose of 1 mg kg⁻¹ of 0.33% of ropivacaine + a dose of 0.7 mg kg⁻¹ of 0.33% ropivacaine added every 4 h during the operation.	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	Injection of 0.25% of ropivacaine (3 ml) via the catheter. Another 3–5 ml was added every 5 min during the operation + 0.25% of ropivacaine 3–5 ml every 2 h during the operation.	48h

Khoronenko, 2018	100/100	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	sevoflurane (0.8–1 MAC), fentanyl (0.05–0.1 mg i.v. every 15–30 minutes when the SBP increased by more than 15% from the baseline value or was >140 mmHg).	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	sevoflurane (0.8–1 MAC), fentanyl (0.05–0.1 mg i.v. every 15–30 minutes when the SBP increased by more than 15% from the baseline value or was >140 mmHg).	6 months
Li, 2021	42/41	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	single-shot 20 mL of 0.25% ropivacaine combined with 1 µg/kg dexmedetomidine.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	continuous infusion of sufentanil (0.2 µg/mL) and ropivacaine 0.06% at 5–10 mL/h during the operation.	12 months
Tamura, 2017	36/36	Inserted under direct vision by surgeon.	20 mL of 0.375% ropivacaine as a bolus, followed by a 300-mL of continuous infusion of 0.2% ropivacaine at 5 mL/h.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	5 mL of 0.375% ropivacaine as a bolus, followed by a 300-mL continuous infusion of 0.2% ropivacaine at 5 mL/h.	42h
2) VATS			Continuous PVB		TEB	
Ding, 2018	36/32	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	single-dose 0.5% ropivacaine before the operation	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	0.5% ropivacaine and a single dose of epidural morphine (0.03 mg/kg) after extubating	48hr
Kosiński, 2016	26/25	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	continuous infusion of 0.25% bupivacaine	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	continuous infusion of 0.25% bupivacaine	72h

Lai, 2021	43/43	Inserted under direct vision by surgeon (upon completion of surgery)	initial bolus of 0.5% ropivacaine 0.1 mL/kg and then 0.1 mL/kg/h infusion for 48 h postoperatively.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	ropivacaine 0.15% with 6 mcg/mL of hydromorphone and was administered via a pump starting at 2 mL/h for 48 h postoperatively.	72h
Okajima, 2015	36/33	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	three single blocks with 5 ml of 0.5 % ropivacaine + 15 ml of 0.5 % ropivacaine for catheter insertion + continuous postoperative infusion (0.1 % ropivacaine plus fentanyl at 0.4 mg/day) for 36 h.	Percutaneously by landmark technique before induction of GA.	bolus dose (5–7 ml) of 0.25–0.375 % ropivacaine + continuous postoperative infusion (0.1 % ropivacaine plus fentanyl at 0.4 mg/day) for 36 h.	POD2
Yeap, 2021	40 (IA)/40 (IB)/40 (C)	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	Group A: Ultrasound-guided PVB catheter. Ropivacaine, 0.2%, was delivered postoperatively at a rate of 10 mL/h by infusion pump. Group B: ultrasound-guided single-injection PVB 30 mL of 0.5% ropivacaine.	Percutaneously, ultrasound-guided, before induction of GA.	epidural mixture of 0.125% bupivacaine and 0.05 mg/mL of hydromorphone (starting at the end of the surgery).	6 months

PVB = paravertebral block; TEB = thoracic epidural blockade; h = hours.

Surgery type 1: Thoracotomy

Results

1. Postoperative pain

1.1. Postoperative pain at 2 to 6 hours

The systematic review by **Yeung (2016)** reported pain scores at 2 to 6 hours at rest and on coughing/ after physiotherapy for six RCTs. The additional RCT (**Li, 2021**) reported on postoperative pain scores at 6 hours which was added to the results of Yeung (2016) and on which a meta-analysis was performed. The results are presented in figure 1.

1.1.1. *At rest*

The mean difference (MD) of pain scores at rest between PVB (n=163) and TEB (n=159) was 0.66 (95% CI - 0.31 to 1.64) in favour of TEB. This difference is not clinically relevant.

1.1.2. *On coughing/ after physiotherapy*

The mean difference (MD) of pain scores at rest between PVB (n=106) and TEB (n=103) was 0.89 (95% CI - 0.31 to 2.10) in favour of TEB. This difference is not clinically relevant.

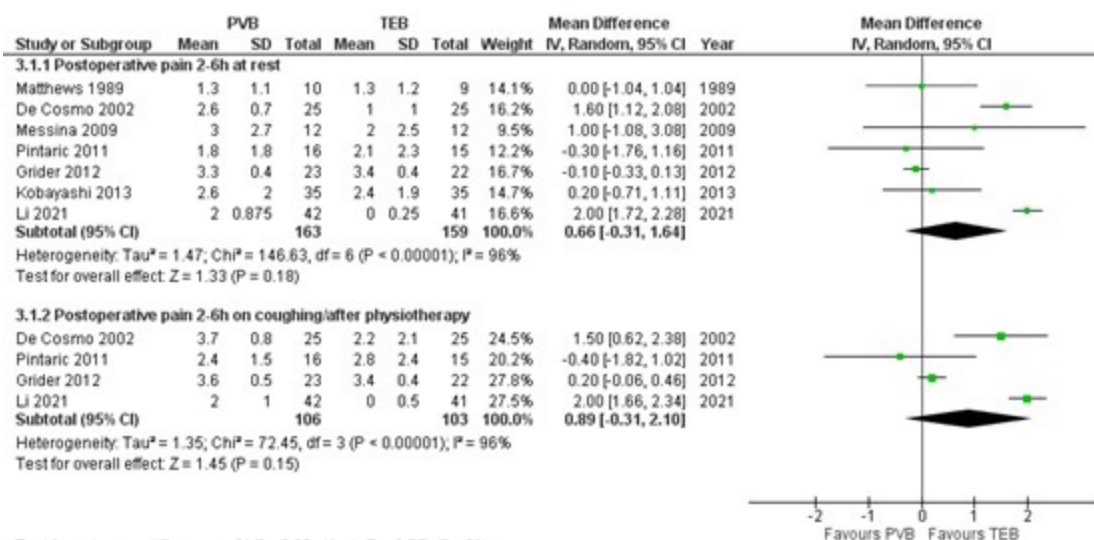


Figure 1. Postoperative pain at 2-6h at rest and on coughing/after physiotherapy.

Pain 2-6 hours postoperatively assessed by a 10-point VAS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PVB = paravertebral block; TEB = thoracic epidural blockade

1.2. Postoperative pain at 24 hours

Pain scores at 24 hours at rest and on coughing/ after physiotherapy were reported by **Yeung (2016; including 6 RCTs)** and **Li (2021)** on which a meta-analysis could be performed. The results are presented in figure 2.

1.1.1. *At rest*

The mean difference (MD) of pain scores at rest between PVB (n=163) and TEB (n=159) was 0.32 (95% CI - 0.12 to 0.77) in favour of TEB. This difference is not clinically relevant.

1.1.2. On coughing/ after physiotherapy

The mean difference (MD) of pain scores at rest between PVB (n=106) and TEB (n=103) was 0.22 (95% CI - 1.26 to 1.71) in favour of TEB. This difference is not clinically relevant.

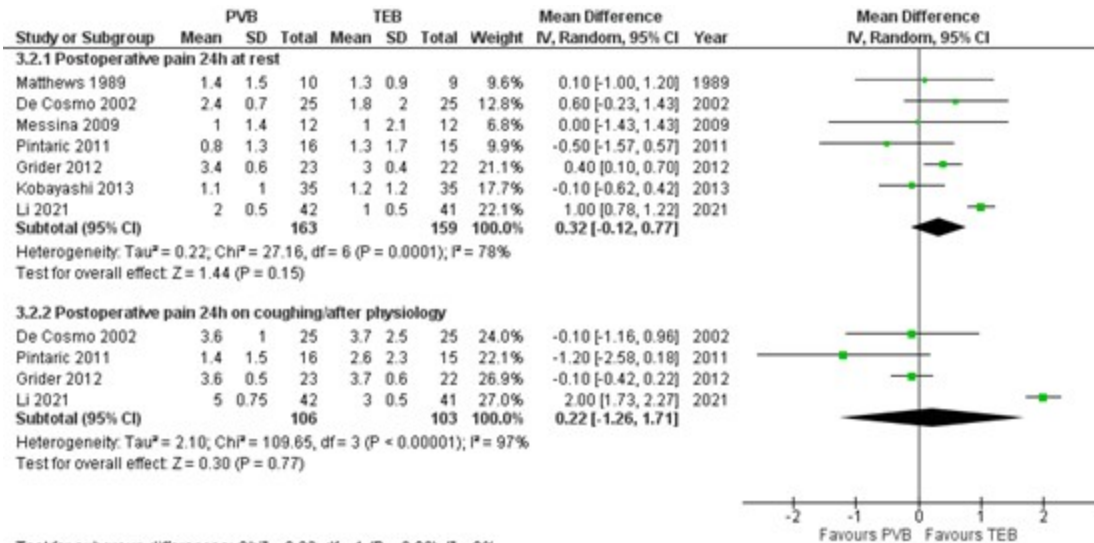


Figure 2. Postoperative pain at 24 at rest and on coughing/after physiotherapy

Pain hours postoperatively assessed by a 10-point VAS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PVB = paravertebral block; TEB = thoracic epidural blockade

1.3. Postoperative pain at 48 hours

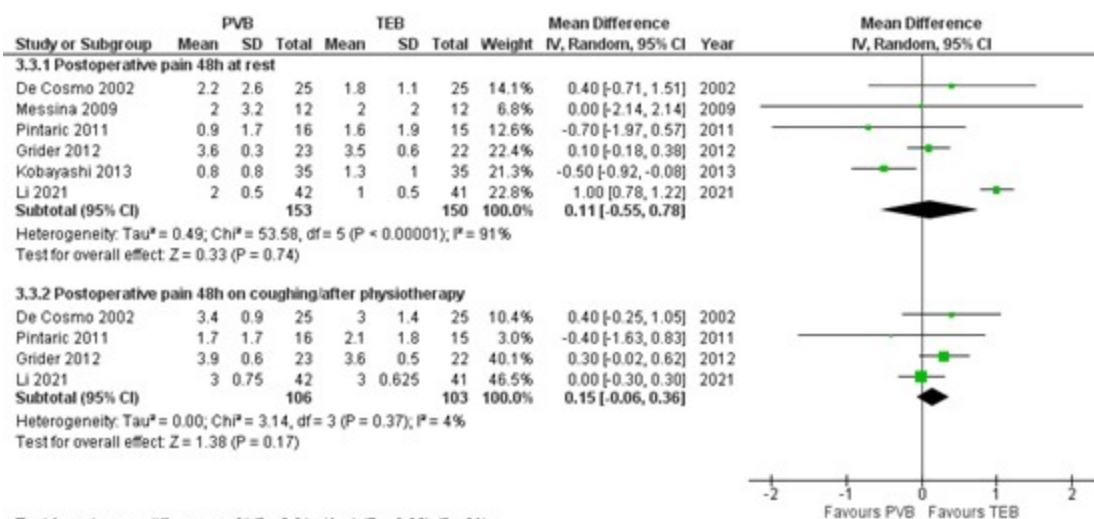
Pain scores at 48 hours at rest and on coughing/ after physiotherapy were reported by **Yeung (2016; including 5 RCTs)** and **Li (2021)** on which a meta-analysis could be performed. The results are presented in figure 3.

1.3.1. At rest

The mean difference (MD) of pain scores at rest between PVB (n=153) and TEB (n=150) was 0.11 (95% CI - 0.55 to 0.78) in favour of TEB. This difference is not clinically relevant.

1.3.2. On coughing/ after physiotherapy

The mean difference (MD) of pain scores at rest between PVB (n=106) and TEB (n=103) was 0.15 (95% CI - 0.06 to 0.36) in favour of TEB. This difference is not clinically relevant.



Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.01$, $df = 1$ ($P = 0.92$); $I^2 = 0\%$

Figure 3. Postoperative pain at 48h at rest and on coughing/after physiotherapy

Pain 48 hours postoperatively assessed by a 10-point VAS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PVB = paravertebral block; TEB = thoracic epidural blockade

Two other additional single RCTs reported postoperative pain scores at the different timepoints in graphs from which the absolute data could not be extracted. In **Huang (2020)** the numerical rating scale (NRS) scores at rest and during coughing at 2, 4, 8, 12, 24, 36, and 48 hours after the surgery were recorded. The graphs with results on postoperative pain show that the NRS scores of the PVB-A and PBV-B groups are higher than TEB during both modalities and for all measured time-points. In addition, the authors reported that the rate of moderate pain at rest was similar, but the rate of moderate pain during coughing was the lowest in the TEB group. Furthermore, they reported that the TEB group had the least moderate pain during resting and coughing from 24 to 48 hours. Because no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

Tamura (2017) recorded postoperative pain using a visual analog scale (VAS) while coughing, moving, and at rest 1, 2, 6, 12, 18, and 42 hours after a bolus injection of ropivacaine. The graphs with results on postoperative pain show that scores of the PVB group are higher than the TEB group for all modalities and each time-point. For all three modalities the pain for both PVB and TEB decrease over time. Also, for all three modalities, the difference between PVB and TEB for the earlier time-points is greater (about 80 mm for PVB versus 40/50 mm for TEB at 1 hour) than the difference at the later time-points (about 40/50 mm for PVB versus 20/30 for TEB at 42 hours). The authors additionally reported that all mean VAS scores in the TEB group were significantly lower than those in the PVB group. Because only the statistical significance of the results were presented and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

2. Chronic postoperative pain

Two RCTs reported on chronic pain. **Khoronenko (2018)** reported on the intensity of chronic pain on a VAS scale (0 for no pain and 100 mm for worst possible pain). Static and dynamic pain components were assessed 6 months after surgery. **Li (2021)** reported chronic pain scores at rest scored on a verbal rating scale (VRS; 0 for no pain, and 10 for the worst pain). Results of both studies are presented in table 2. Only for chronic pain

at 3 months, Li (2021) reported a clinically different difference in favour of TEB.

Table 2. Chronic postoperative pain scores.

Study	Pain	PVB	n	TEB	n	Mean difference, 95% CI / median difference	In favour of	Clinically relevant?
3 months								
Li (2021)	VRS (0-10) during rest, in median (range)	1 (0-2)	42	0 (0-1)	41	1	TEB	Yes
6 months								
Khoronenko (2018)	VAS (0-100 mm) during rest in mean $\pm$ SD	0.16 $\pm$ 0.39	100	0.10 $\pm$ 0.30	100	0.06, -0.04 to 0.16	TEB	No
	VAS (0-100 mm) dynamic in mean $\pm$ SD	0.59 $\pm$ 0.98	100	0.38 $\pm$ 0.79	100	0.21, -0.04 to 0.46	TEB	No
Li (2021)	VRS (0-10) during rest, in median (range)	0 (0-2)	42	0 (0-1)	41	0	None	No
12 months								
Li (2021)	VRS (0-10) during rest, in median (range)	0 (0-1)	42	C: 0 (0-0)	41	0	None	No

PVB = paravertebral block; TEB = epidural anesthesia

3. Postoperative opioid consumption

The systematic review by Yeung (2016) did not report on postoperative opioid consumption. Of the additional included RCTs, only Huang (2020) reported on postoperative opioid consumption (in morphine milligram equivalents; MME). In the PVB group, they made a distinction between A) the interplanar approach in an oblique axial transverse section and B) the interplanar approach in sagittal parasagittal section. Results are presented in table 3. The mean difference in MME between PBV-A (n=45) and TEB (n=39) was 6.51 mg in favour of TEB (95% CI 3.77 to 9.25). The mean difference in MME between PBV-B (n=32) and TEB (n=39) was 6.74 mg in favour of TEB (95% CI 3.88 to 9.60). These differences were not clinically relevant.

Table 3. Postoperative opioid consumption in morphine milligram equivalents (MME) reported by Huang (2020).

PVB-A mean±SD	n	PVB-B mean±SD	N	TEB mean±SD	n	Mean difference [95% CI]	
						PVB-A vs. TEB	PVB-B vs. TEB
8.75 ± 7.93	45	8.98 ± 7.09	32	2.24 ± 4.64	39	6.51 [3.77, 9.25]	6.74 [3.88, 9.60]

PVB = paravertebral block; TEB = epidural anesthesia

4. Adverse events

4.1. Bleeding

Not reported.

4.2. Hypotension

Eight RCTs included in **Yeung (2016)** reported on the incidence of hypertension. Results are presented in figure 4. The number of patients with hypotension was higher in patients treated with TEB (34 of 228, 14.9%) compared to patients treated with PVB (3 of 217, 0.9%) (RR=0.16 95% CI 0.07 to 0.38). This difference is considered clinically relevant.

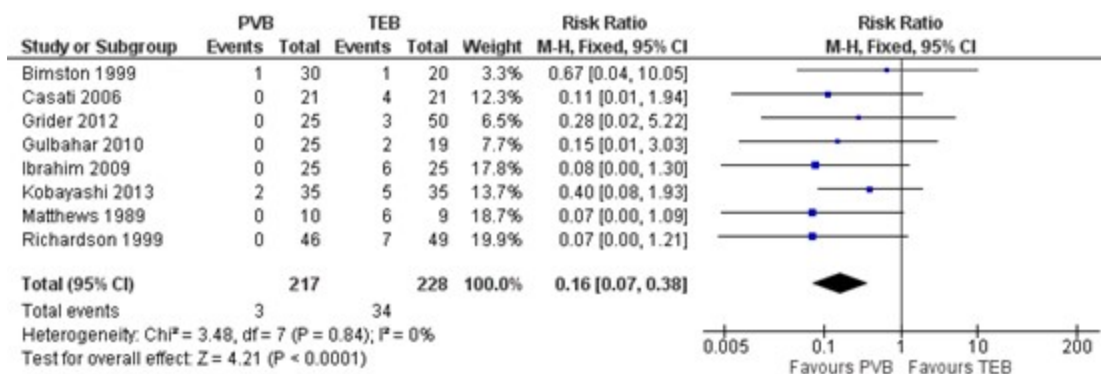


Figure 4. Incidence of hypotension.

Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. PVB = paravertebral block; TEB = epidural anesthesia

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized studies and therefore started at high.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 2-6 hours, 24 hours and 48 hours at rest and coughing/ physiotherapy** was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias, -1) and conflicting results (inconsistency, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **chronic postoperative pain at 3 and 12 months** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence regarding the outcome measure **chronic postoperative pain at 6 months** was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption** was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and because only one study with a limited number of included patients was available (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** was downgraded by 1 level to moderate because of study limitations (risk of bias, -1).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of thoracic wall blocks on postoperative pain, rescue medication (incl. postoperative opioid usage) and adverse events in adult patients undergoing an intrathoracic surgical procedure?

P	(patients)	Patients undergoing intrathoracic surgery
I	(intervention)	continuous paravertebral block (PVB)
C	(control)	thoracic epidural blockade (TEB)
O	(outcome measure)	postoperative pain postoperative opioid consumption

chronic postoperative pain

adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and chronic pain and postoperative opioid consumption and adverse events, as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain (at rest and during mobilization/cough): Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS) or Numeric Rating Scale (NRS) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival, 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery. Postoperative opioid consumption: defined as the total consumption in the first 24 hours after surgery (in Morphine Milligram Equivalent; MME). Chronic postoperative pain: pain > 3 months, in line with the international association study of pain (IASP). Adverse events: bleeding or hypotension.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 4-5-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 435 hits. Studies were selected based on the following criteria:

Inclusion criteria:

- Systematic review of RCTs or RCT
- Thoracotomy or VATS
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- comparison of two variants of the same block
- comparisons with other blocks
- no original research
- $n < 20$ per arm

A total of 68 studies (including 17 systematic reviews and 51 additional RCTs) were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 58 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 10 studies were included.

Results

One Cochrane systematic review (reporting on 11 RCTs) and nine additional single RCTs were included in the analysis of the literature. Literature was found for comparisons between paravertebral block (PVB) versus thoracic epidural blockade (TEB) for two surgery types: 1) thoracotomy (15 studies) and 2) video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) (5 studies). The summary of the literature and conclusions are divided into these surgery types. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, Iglehart JD, Leight GS, Steele SM, Lyerly HK Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases Ann Surg. 1998 Apr;227(4):496-501.
- Ding W, Chen Y, Li D, Wang L, Liu H, Wang H, Zeng X. Investigation of single-dose thoracic paravertebral analgesia for postoperative pain control after thoracoscopic lobectomy - A randomized controlled trial. Int J Surg. 2018 Sep;57:8-14. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.07.006. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30056127.
- Huang QW, Li JB, Huang Y, Zhang WQ, Lu ZW. A Comparison of Analgesia After a Thoracoscopic Lung Cancer Operation with a Sustained Epidural Block and a Sustained Paravertebral Block: A Randomized Controlled Study. Adv Ther. 2020 Sep;37(9):4000-4014.
- Khoronenko V, Baskakov D, Leone M, Malanova A, Ryabov A, Pikin O, Golovashchenko M. Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Aug 20;24(4):180-186.
- Kosiński S, Frylewicz E, Wiśkoj M, Miel A, Zieliński M. Comparison of continuous epidural block and continuous paravertebral block in postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a randomised, non-inferiority trial. Anaesthesiol Intensive Ther. 2016;48(5):280-287. doi: 10.5603/AIT.2016.0059. PMID: 28000203.
- Lai J, Situ D, Xie M, Yu P, Wang J, Long H, Lai R. Continuous Paravertebral Analgesia versus Continuous Epidural Analgesia

- after Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Oct 20;27(5):297-303. doi: 10.5761/atcs.0a.20-00283. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33597333; PMCID: PMC8560537.
- Li XL, Zhang J, Wan L, Wang J. Efficacy of Single-shot Thoracic Paravertebral Block Combined with Intravenous Analgesia Versus Continuous Thoracic Epidural Analgesia for Chronic Pain After Thoracotomy. *Pain Physician*. 2021 Sep;24(6):E753-E759. PMID: 34554693.
- Okajima H, Tanaka O, Ushio M, Higuchi Y, Nagai Y, Iijima K, Horikawa Y, Ijichi K. Ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral block provides comparable analgesia and fewer episodes of hypotension than continuous epidural block after lung surgery. *J Anesth*. 2015 Jun;29(3):373-378. doi: 10.1007/s00540-014-1947-y. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25398399.
- Patnaik R, Chhabra A, Subramaniam R, Arora MK, Goswami D, Srivastava A, Seenu V, Dhar A. Comparison of Paravertebral Block by Anatomic Landmark Technique to Ultrasound-Guided Paravertebral Block for Breast Surgery Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 May;43(4):385-390.
- Tamura T, Mori S, Mori A, Ando M, Yokota S, Shibata Y, Nishiwaki K. A randomized controlled trial comparing paravertebral block via the surgical field with thoracic epidural block using ropivacaine for post-thoracotomy pain relief. *J Anesth*. 2017 Apr;31(2):263-270.
- Yeap YL, Wolfe JW, Backfish-White KM, Young JV, Stewart J, Ceppa DP, Moser EAS, Birdas TJ. Randomized Prospective Study Evaluating Single-Injection Paravertebral Block, Paravertebral Catheter, and Thoracic Epidural Catheter for Postoperative Regional Analgesia After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jul;34(7):1870-1876.
- Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 21;2(2):CD009121.

Continue wond infusie voor abdominale ingrepen

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van continue wond infusie (CWI) met lokale anesthetica bij patiënten die een abdominale chirurgische procedure ondergaan ten opzichte van andere regionale anesthesie technieken?

Aanbeveling

Overweeg continue wond infusie (CWI) als eerste keuze voor abdominale ingrepen in plaats van epidurale anesthesie.

Overweeg voorkeur te geven aan een pre-peritoneale / pre-fasciale plaatsing van een CWI door de operateur.

Overweeg voorkeur te geven aan een epiduraal voor patiënten met chronische pijn.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuur analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van CWI met lokaal anesthetica vergeleken met EA bij patiënten met abdominale chirurgie. Postoperatieve pijn was de kritische uitkomstmaat en complicaties en het gebruik van opioïden waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn is geconcludeerd dat er mogelijk geen verschil is tussen beide behandelingen op verschillende tijdstippen (12, 24 en 48 uur postoperatief) zowel in rust als in beweging of tijdens hoesten. Er lijkt een klein voordeel te zijn voor EA vergeleken met het gebruik van CWI, maar dat verschil achten wij als niet klinisch relevant. De bewijskracht is redelijk (GRADE) doordat de studies niet waren geblindeerd. Alle geïnccludeerde studies betroffen abdominale chirurgie.

De uitkomstmaat, opioïden consumptie heeft een zeer lage GRADE, waardoor er geen duidelijke conclusie getrokken kan worden. Het is van belang om te realiseren dat de opzet van de studies, de opioïden consumptie beïnvloedt. Als in de EA-groep continu opioïden epiduraal worden toegediend, dan is de opioïden consumptie altijd hoger dan in de CWI-groep. Echter misschien hebben patiënten niet om deze opioïden hebben gevraagd, dit is mogelijk anders in de CWI-groep waar opioïden meestal via PCA op verzoek van de patiënt worden toegediend. In studies met EA zonder opioïden lijkt de opioïden consumptie in de CWI-groep hoger dan in de EA groep. In de meerderheid van de studies lijken er geen grote verschillen te zijn in opioïden consumptie, maar de resultaten zijn niet consistent. Verschillen in opioïden consumptie zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant. Studies rapporteren deze uitkomstmaat op verschillende manieren, waardoor het lastig is om de resultaten te vergelijken.

Voor de belangrijk uitkomstmaat, hypotensie is de incidentie van hypotensie mogelijk lager in de CWI groep vergeleken met EA, echter dit bereikt net niet de grens van klinische relevantie (laag GRADE). De studies zijn over het algemeen erg klein, dus er zijn maar weinig complicaties gemeld per studie, bovendien is hierover zeer heterogeen gerapporteerd.

Voor de laatste belangrijk uitkomstmaat, pruritus is er erg veel onzekerheid (zeer laag GRADE) en kunnen er geen conclusies worden getrokken. De studies zijn over het algemeen erg klein, dus er zijn maar weinig complicaties gemeld per studie, bovendien is hierover zeer heterogeen gerapporteerd.

Er zijn in de verschillende studies geen grote verschillen gevonden in bijwerkingen van de twee interventies. De belangrijkste bijwerking van epiduraal lijkt hypotensie en jeuk te zijn. Bij het gebruik van CWI worden niet meer bijwerkingen gezien en springen er ook geen belangrijke bijwerkingen uit. Er wordt geen toename in wondinfecties gezien bij CWI. Door beperkingen in de studieopzet kunnen er vanuit de literatuur geen eenduidige conclusies worden gemaakt over bijwerkingen en complicaties.

Desalniettemin reflecteert de literatuur wat de fysiologie leert. EA is geassocieerd met sympathicolyse en dus hypotensie. Dit geldt niet voor CWI. Pruritus komt ook vaker voor bij EA als EA met LA en opioïden wordt uitgevoerd. Neuraxiale opioïden hebben als bijwerking pruritus wat voor patiënten zeer vervelend kan zijn (en noodzaakt tot verwijderen van opioïden uit de EA). Dan kunnen alsnog LA worden toegediend via EA (Boekel, 2016). Zowel de met EA geassocieerde hypotensie als ook pruritus spreken bij afwezigheid van een klinisch relevant verschil in pijn voor het gebruik van CWI.

Bij EA is hypotensie mogelijk een beperkende factor in het mobiliseren. Snel en veilig mobiliseren is van belang gezien dit een gunstig effect heeft op herstel en vermindering van andere complicaties. Het gebruik van een CWI heeft mogelijk een toegevoegde waarde in de postoperatieve pijnbehandeling zonder de nadelige effecten van hypotensie. Het versneld mobiliseren wordt ook teruggevonden in de review van **Mungroop 2018**.

In deze analyse is niet gekeken naar andere bijwerkingen zoals urineretentie of postdurale hoofdpijn, maar ook niet naar mogelijke gunstige effecten op incidentie van pneumonie en duur ziekenhuisopname. Vergelijkende data voor CWI en EA qua complicaties en mortaliteit kunnen op dit moment als kennislacune gezien worden.

In kleine studies worden zeldzame ernstige complicaties niet gevonden, echter voor de bekende potentieel serieuze neurologische complicaties voor centrale neuraxiale regionale anesthesie worden wel meegenomen in de overwegingen door de werkgroep.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

CWI en EA worden beide gebruikt om patiënten na de operatie comfortabel te maken wat betreft pijn zonder onnodige bijwerkingen. EA is een techniek die voor de operatie bij de wakkere patiënt geplaatst wordt ten opzichte van CWI die tijdens de operatie door de operateur bij de patiënt onder narcose geplaatst wordt. Zowel EA als ook CWI leiden tot een adequate pijnbehandeling. CWI is hierbij mogelijk geassocieerd met minder bijwerkingen, en kan zeldzame serieuze neurologische bijwerkingen van EA (dwarslaesies) doen vermijden.

Uit de literatuuranalyse blijkt dat er geen verschil is in pijnbeleving bij het gebruik van lokaal anesthesie door middel van een CWI vergeleken met de standaardbehandeling. Echter zijn er mogelijk wel de voordelen van versnelde mobilisatie (dit is niet in de literatuuranalyse voor de module onderzocht). (**Mungroop, 2019**).

Er is niet onderzocht of het gebruik van een CWI met lokaal anesthesie meer handelingen voor de verzorgers geeft dan wel meer ongemak voor de patiënt, vergeleken met de standaardbehandeling. Een CWI moet op

een zeker moment verwijderd worden, wat mogelijk met ongemak gepaard gaat, echter geldt dit ook voor een epiduraal.

Kosten (middelenbeslag)

EA is een tijdsintensievere procedure voor de anesthesioloog dan het plaatsen van CWI. Echter, de operateur moet ook een CWI plaatsen. Het gebruik van een CWI zal nieuwe scholing met zich meebrengen, ook zal de operateur getraind moeten worden in het adequaat plaatsen van de CWI. Deze training zal extra kosten met zich meebrengen. De materialen zullen geen grote kostenpost met zich meebrengen omdat het hier om een standaard medische CWI gaat met de standaard infusiepompen die reeds gebruikt worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is nog geen procesevaluatie gedaan die de implementatie van CWI beschrijft dan wel onderzoekt. Bij implementatie van CWI voor pijnbehandeling zal er aandacht moeten zijn voor scholing van de verschillende disciplines zoals verpleging, operateur en anesthesie. Mogelijk zullen operateurs nadelen zoals de verhoogde kans op wondinfectie benoemen ondanks dat deze nadelen niet uit de literatuur blijken. Men zou CWI als een extra handeling kunnen zien, echter is het plaatsen van een epiduraal dit ook. Om de implementatie van CWI door te voeren zal dit door een brede groep in het ziekenhuis gedragen moeten worden en zal men met name de voordelen van eventueel sneller mobiliseren in moeten zien.

In de afgelopen jaren is er een duidelijk teruggang van het gebruik van EA perioperatief te zien. Binnen de anesthesiologie heerst bij sommigen nog het gevoel dat EA de beste manier van pijnbehandeling is en daarnaast ook positieve effecten op morbiditeit en mortaliteit heeft wat door literatuur niet bevestigd wordt. Bovendien maakt men zich binnen de anesthesiologie zorgen dat de blootstelling en dus opleiding rondom EA door de forse afname van EA in het geding komt. Niet alle anesthesiologen zullen deze aanbevelingen omarmen.

Bij chronische pijnpatiënten is pijn meestal moeilijk te bestrijden en naar verwachting worden hier grotere hoeveelheden opioïden gebruikt.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

CWI leidt tot vergelijkbare postoperatieve pijn en opioïdengebruik dan EA bij abdominale chirurgie. De literatuur is onduidelijk over het effect op bijwerkingen, maar vanuit de fysiologie en de klinische ervaringen zou kunnen worden gezegd dat CWI is geassocieerd met minder bijwerkingen (hypotensie, pruritus) en vooral zonder het risico op serieuze neurologische complicaties zoals epiduraal hematoom/abces. CWI is mogelijk niet geassocieerd met een toename van wondinfecties.

CWI kost minder tijd en bespaart de patiënt de plaatsing van EA preoperatief. De werkgroep commissie geeft de voorkeur aan om het gebruik van CWI aan boven het gebruik van EA. Deze aanbeveling wordt gegeven op basis van de bekende potentieel serieuze neurologische complicaties voor centrale neuraxiale regionale anesthesie.

Wondkatheters voor CWI kunnen of in de wond (subcutaan) zelf of preperitoneaal/pre-fasciaal (voor abdominale ingrepen of paravertebraal (voor thoracale ingrepen) geplaatst worden. Alhoewel de werkgroep niet specifiek naar de verschillen gezocht heeft is naar algemene analyse de werkgroep van mening dat voor subcutane plaatsing van wondkatheters beperkte evidentie voor efficiëntie beschikbaar is, terwijl de literatuur voor preperitoneale/pre-fasciale of paravertebrale plaatsing toch een duidelijk pijnverminderd en

opioïdsparend effect laat zien en zelf non-inferieur t.o.v een epidurale plaatsing laat zien. De werkgroep is daarom van mening dat wondkatheters bij voorkeur preperitoneaal/pre-fasciaal of paravertebraal geplaatst zouden moeten worden.

Bij chronische pijnpatiënten is pijn meestal moeilijk te bestrijden en naar verwachting worden hier grotere hoeveelheden opioïden gebruikt. Het gebruik van een epiduraal heeft bij deze groep patiënten dan soms toch de voorkeur.

Onderbouwing

Achtergrond

In het kader van multimodale pijnbehandeling kan continue toediening van lokale anesthetica (LA) een belangrijk onderdeel zijn. De korte werkduur van LA (4 tot 12 uur) maakt een continue toediening noodzakelijk. Hiervoor kan een katheter op verschillende plekken in het lichaam geplaatst worden. Er moet een onderscheiding gemaakt worden tussen wondkatheters die subcutaan ter plekke van de wond geplaatst worden en katheter die in toenemende mate door chirurgen intra-operatief in diverse lichaamsholtes geplaatst worden. Bijvoorbeeld een peri-/subpleurale wondkatheter voor thoracale chirurgie/oesofaguschirurgie of een preperitoneale wondkatheter voor hepato-pancreato- biliaire (HPB) chirurgie.

Binnen de multimodale pijnbehandeling wordt er steeds meer gebruik van continue LA, toegediend via continue wond infusie (CWI), met als doel opioïden consumptie perioperatief te beperken en de effectiviteit van de pijnbehandeling te verbeteren. Deze wondkatheter worden subcutaan of in diverse lichaamsholtes geplaatst, deels ter vervanging van neuraxiale toedieningsvormen (epidurale/spinale toediening van LA via katheter), of perifere zenuwblokkades/fascial plane blocks).

In de kliniek wordt CWI vooral na abdominale chirurgie gebruikt. Dit blijkt effectief en veilig ten opzichte van placebo. Behandeling met CWI lijkt effectief in pijnverlichting, het reduceren van opioïdconsumptie, patiënttevredenheid, herstel van de darmfunctie en postoperatieve misselijkheid en braken vergeleken met placebo in laparotomie. Het effect op postoperatieve pijn lijkt minder duidelijk bij laparoscopische chirurgie (Huang 2021) In de praktijk is de vraag hoe CWI het doet ten opzichte van locoregionale interventies, met name de epidurale anesthesie (EA). Belangrijk is te benoemen dat wondpijn na abdominale chirurgie met name de eerste 24-48 uur het hevigst is en daarna van nature al afneemt.

Omdat er een overlap is met betrekking tot CWI bij borstwand blokken heeft de werkgroep besloten in deze module alleen een uitspraak te doen over de effectiviteit bij abdominale ingrepen.

Conclusies / Summary of Findings

Conclusions

Postoperative pain

Moderate GRADE	The use of continuous wound infusions (CWI) probably results in little to no difference in postoperative pain at 12, 24, and 48 hours at rest and in mobility/coughing when compared with those receiving epidural analgesia (EA) in abdominal surgery. <i>Sources: Mungroop 2019; Ball, 2016; ElShamaa, 2016; Kilic, 2014; O'Neill, 2012; Renghi, 2013; Ranta, 2006; Bell, 2019; Klotz, 2020; Othman, 2019; Elsharkawy, 2020; Gathege, 2021; Ammianickal, 2018; Narayan, 2021</i> <i>Thangavel, 2019; Mouawad, 2018; Araújo, 2017; Capdevila, 2017; Renghi 2013; Ranta 2006</i>

Opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of CWI on the opioids consumption (total and 24 hrs) when compared with those receiving epidural analgesia (EA) in abdominal surgery. <i>Sources: Kilic, 2014; Ranta, 2006; Bell, 2019; Othman, 2019; Elsharkawy, 2020; Ammianickal, 2018; Narayan, 2021; Thangavel, 2019; Capdevila, 2017; Bertoglio, 2012; Niraj, 2011; Revie, 2012; Wong, 2014; Ranta, 2006; Mungroop 2016</i>

Adverse events

Low GRADE	The use of CWI may result in little to no difference in hypotension when compared with those receiving epidural analgesia (EA) in abdominal surgery. <i>Sources: Mungroop 2019; Narayan 2021; Othman 2019; Capdevila 2017; ELShamaa 2016; Bell 2019; Klotz, 2020; Ranta 2006</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of CWI on pruritis when compared with those receiving epidural analgesia (EA) in abdominal surgery. <i>Sources: Narayan 2021; ELShamaa 2016; Araújo 2017; O'Neill 2012; Almeida 2011</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies: comparison with EA

In total 30 RCTs were found that fulfilled the inclusion criteria, of which 13 studies originated from the systematic literature review of **Mungroop (2019)**. Mungroop focused on abdominal surgeries and the search strategy was until April 2017.

As shown in table 1, different placements of wound catheters were used, in various surgeries was studied and different pain scales were used. The number of participants per arm ranged from 14-53, most were single-

center studies. Some of the studies were designed as a non-inferiority trial.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Population (I/C)	Surgical procedure type	Intervention	Control
Almeida, 2011 ¹	19/19	Open surgery (abdominal)	CWI subcutaneous	EA
Ammianickal, 2018	51/51	Abdominal hysterectomy pfannenstiel	CWI preperitoneal	EA
Araújo, 2017	37/33	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Ball, 2016	27/26	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Bell, 2019	42/41	Open surgery (abdominal)	CWI rectus abdominus and rectus transversus + PCA	Thoracic EA
Bertoglio, 2012 ¹	53/53	Open surgery ERAS (Abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Boulind, 2012 ¹	17/14	Laparoscopy, ERAS (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Capdevila, 2017	20/20	Open surgery (abdominal)	CWI in the rectus and subcutaneous	EA and PCA morphine
ElShamaa, 2016	30/30	Pfannenstiel	CWI preperitoneal	EA
Elsharkawy, 2020	50/50	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Ganapathy, 2015 ¹	26/24	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Gathege, 2021	19/19	Open surgery Abdominal	CWI subfascial	EA
Hughes, 2015 ¹	44/49	Open surgery, ERAS (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Jouve, 2013 ¹	26/24	Open surgery, ERAS (abdominal)	CWI preperitoneal	EA

Klotz, 2020	36/35	Open surgery (abdominal)	CWI subfascial	EA
Kilic, 2014	25/25	Pfannenstiel	CWI subfascial levobupivacaine	EA
Mouawad, 2018	46/44	Open and endoscopic surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Mungroop, 2016 ¹	55/47	Open surgery, ERAS (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Narayan, 2021	21/21	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Niraj, 2011 ¹	27/31	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Niraj, 2014 ¹	30/31	Laparoscopy, ERAS (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
O'Neill, 2012	35/32	Pfannenstiel	CWI subfascial	EA
Othman, 2019	22/20	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Ranta, 2006	20/20	Pfannenstiel	CWI subfascial levobupivacaine	EA
Rao Kadam, 2013 ¹	22/19	Open surgery (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Renghi, 2013	30/29	Open surgery (abdominal)	CWI subfascial and subcutaneous	EA
Revie, 2012 ¹	33/31	Open surgery ERAS (abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Thangavel, 2019	20/20	Open surgery (abdominal)	CWI subcutaneous	EA
Wahba, 2014 ¹	22/22	Open surgery (upper abdominal)	CWI preperitoneal	EA
Zheng, 2016 ¹	25/25	Open surgery (gastrectomy)	CWI preperitoneal	EA and PCA

¹ Included in the review of Mungroop, 2019

CWI=Continuous Wound Infusion; EA=Epidural analgesia/anaesthesia; ERAS protocol = Enhanced Recovery After Surgery protocol; PCA=patient-controlled analgesia; PCEA=patient-controlled epidural analgesia; NRS=Numeric Rating Scale; VAS=Visual Analogue Scale; VRS=Verbal Rating Scale

Results

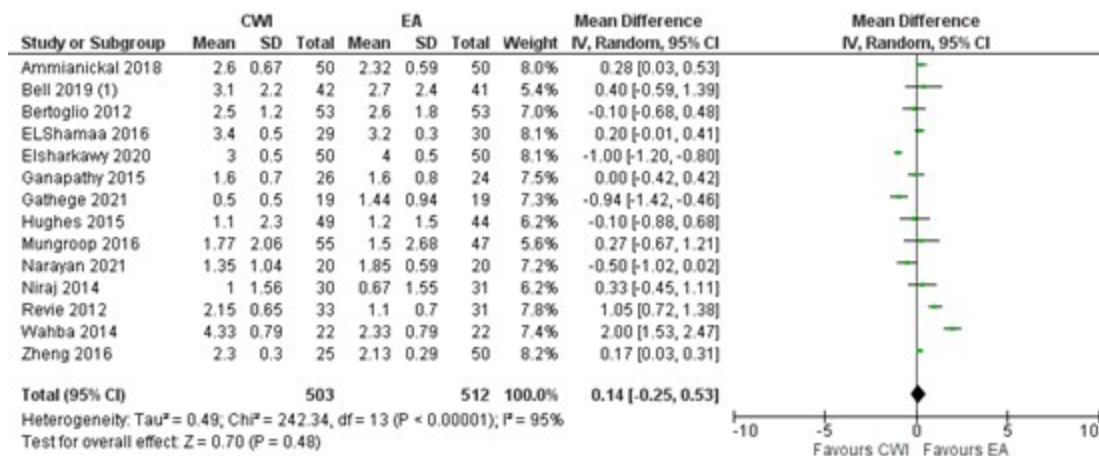
1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at 12 hours

Fourteen studies reported on pain at rest 12 hours postoperatively. In most studies the pain score was below 3 (out of 10) in both groups. As shown in figure 1, a mean difference (MD) of 0.14 (95% Confidence Interval (CI) 0.04 to 0.66) was found in favour of EA. This difference is not clinically relevant.

Median pain scores at 12 hours in rest postoperatively were reported by **ElSharkawy (2020)** and **Gathege (2021)**. Means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by **Hozo (2005)**.

Eleven studies reported on pain during mobility/cough 12 hours postoperatively. In most studies the pain score was below 4 (out of 10) in both groups. As shown in figure 2, a MD of 0.49 (95% CI -0.13 to 1.10) was found in favour of EA. This difference is not clinically relevant.



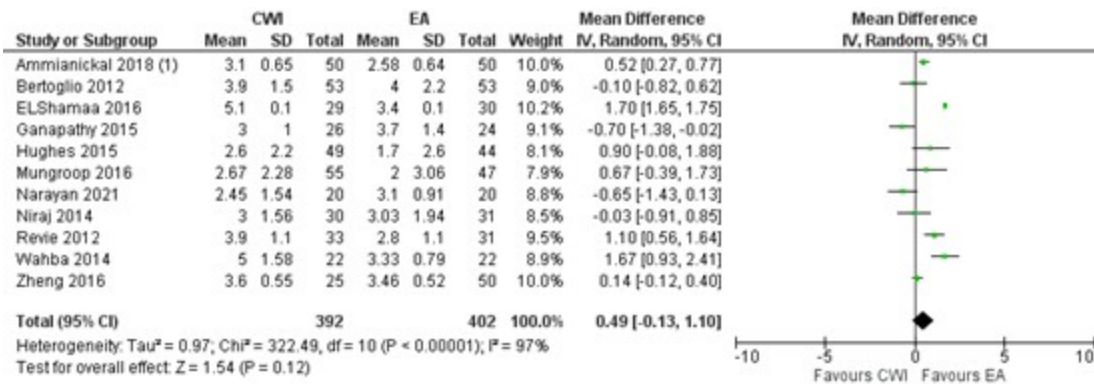
Footnotes

(1) Morning (am) day 1 postoperatively

Figure 1. Postoperative pain at rest at 12 hours: CWI versus EA.

Pain in the first 12 hours postoperatively at rest assessed by VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia



Footnotes

(1) At deep breathing

Figure 2. Postoperative pain during mobility/cough at 12 hours: CWI versus EA.

Pain in the first 12 hours during mobility/cough postoperatively assessed by VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia

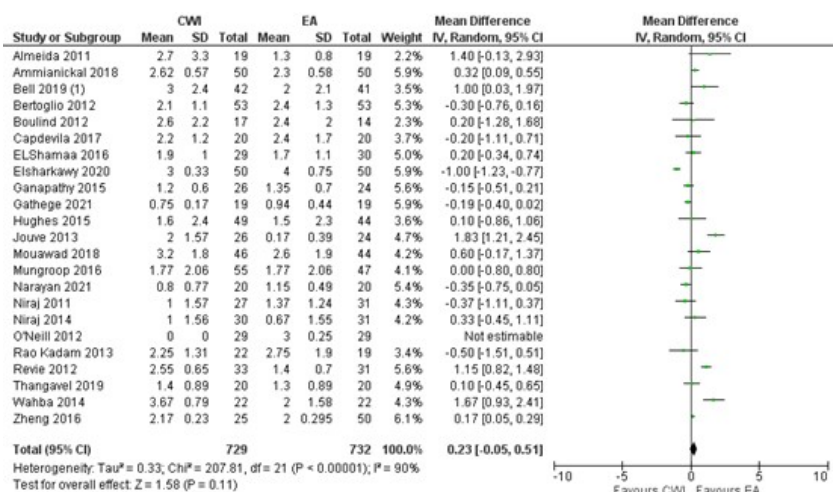
1.2 Postoperative pain at 24 hours

Twenty three studies reported on pain at rest 24 hours postoperatively. In most studies the pain score was below 3 (out of 10) in both groups. As shown in figure 3, a MD of 0.23 (95% CI -0.05 to 0.51) was found in favour of EA. This difference is not clinically relevant.

Median pain scores at 24 hours at rest postoperatively were reported by **ElSharkawy (2020)**, **O'Neill (2012)** and **Gathege (2021)**. Means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by **Hozo (2005)**.

Eighteen studies reported on pain during mobility/cough 24 hours postoperatively. In most studies the pain score was below 4 (out of 10) in both groups. As shown in the meta-analyses in figure 4, a MD of 0.38 (95% CI 0.14 to 0.90) was found in favour of EA. This difference is not clinically relevant.

Median pain scores at 24 hours during mobility/cough postoperatively were reported by **ElSharkawy (2020)**. Means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by **Hozo (2005)**.



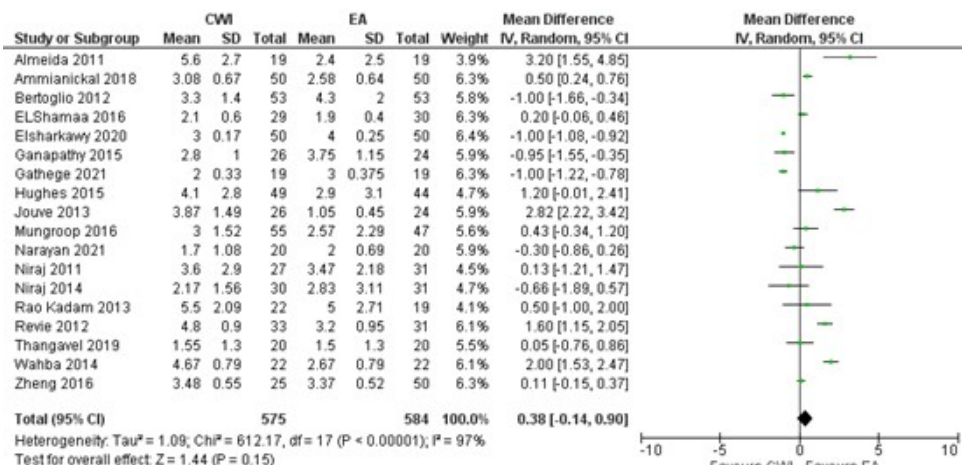
Footnotes

(1) Afternoon (pm) day 1 postoperatively

Figure 3. Postoperative pain at rest at 24 hours: CWI versus EA.

Pain in the first 24 hours postoperatively at rest assessed by VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia

**Figure 4. Postoperative pain during mobility/cough at 24 hours: CWI versus EA.**

Pain in the first 24 hours postoperatively during mobility/cough assessed by VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia

1.3 Postoperative pain at 48 hours

Eighteen studies reported on pain at rest 48 hours postoperatively. In most studies the pain score was below 2 (out of 10) in both groups. As shown in figure 5, a MD of 0.07 (95% CI -0.24 to 0.39) was found in favour of EA. This difference is not clinically relevant.

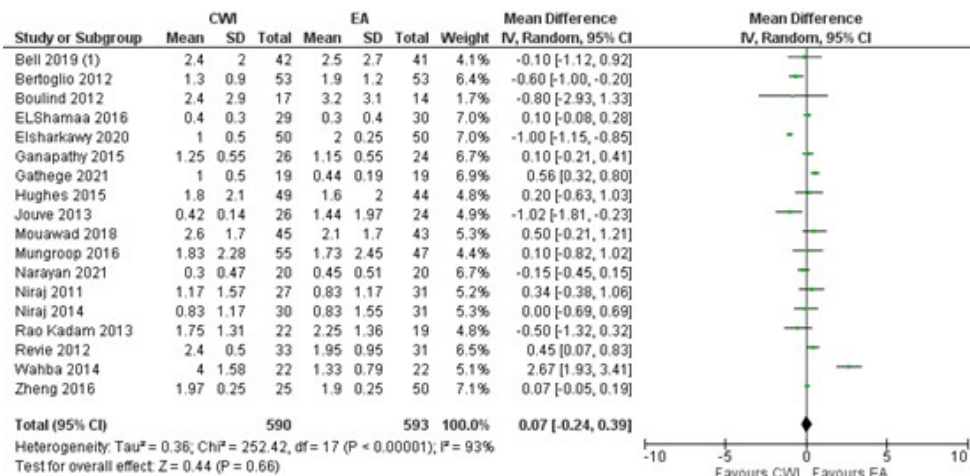
Median pain scores at 48 hours at rest were reported by ElSharkawy (2020) and Gathege (2021). Means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005).

Fifteen studies reported on pain during mobility/cough 48 hours postoperatively. In most studies the pain

score was below 3 (out of 10) in both groups. As shown in the meta-analyses in figure 6, a MD of 0.04 (95% CI -0.44 to 0.52) was found in favour of EA. This difference is not clinically relevant.

Median pain scores at 48 hours during mobility/cough postoperatively were reported by **Gathege (2021)**.

Means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by **Hozo (2005)**.



Footnotes

(1) Afternoon (pm) on day 2 postoperatively

Figure 5. Postoperative pain at rest at 48 hours: CWI versus EA

Pain in the first 48 hours postoperatively at rest assessed by VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia

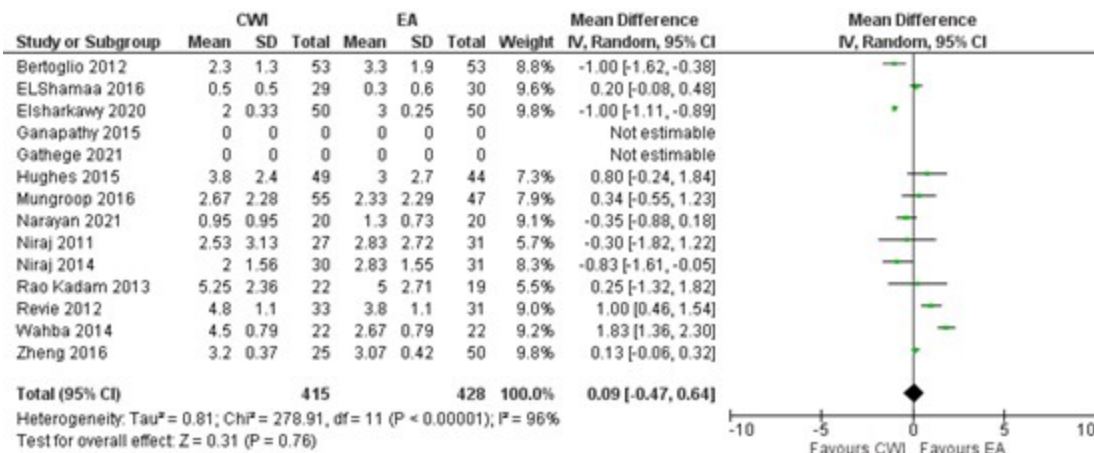


Figure 6. Postoperative pain during mobility/cough at 48 hours: CWI versus EA

Pain in the first 48 hours during mobility/cough postoperatively assessed by VAS or NRS scale; random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia

2. Opioid consumption

The consumption of opioids is reported in a very heterogeneous manner in the included studies.

2.1 Opioid consumption at 24 hours

Morphine milligram equivalents (MME) at day one (24 hrs) postoperatively was reported in five studies. These are shown in figure 7.

The MD for MME (i.v.) at day 1 postoperatively was 0.25 (95% CI - 4.07 to 4.25). This is not a clinically relevant difference.

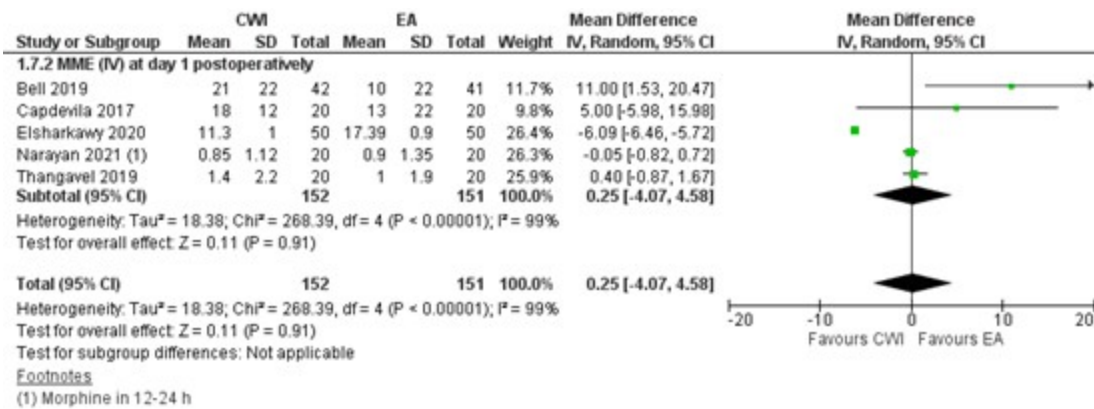


Figure 7. Opioid consumption (in MME) 24 hours postoperatively: EA versus CWI.

random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia; MME=morphine milligram equivalents

2.2 Total opioid consumption

Total morphine milligram equivalents (MME) were most commonly reported (in eight studies). These are shown in figure 8. The MD for total MME consumption was -7.23 (95% CI -15.31 to 0.86) in favour of CWI.

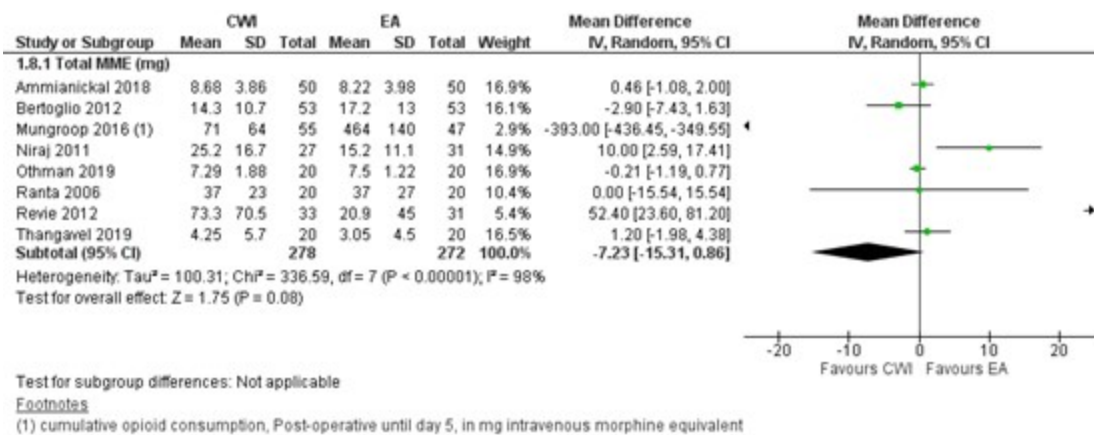


Figure 8. Total opioid consumption (in MME) postoperatively: EA versus CWI.

random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia; MME=morphine milligram equivalents

Two additional studies presented this outcome in different ways that could not be pooled. A description of the results per study is given below.

Wong (2014) presented cumulative opioid consumption, mg, median (range). The wound catheter group (n=429) consumed less cumulative opioids 24 hours postoperatively than the EA group (n=69). Opioid consumption was 91.2 (5.0–1546.4) in the EA group and 43.0 (0.0–1225.0) in the CWI group.

Kilic (2014) presented the cumulative morphine consumption in a figure. Overall morphine consumption was less in the wound catheter group (n=24) than in the EA group (n=23). This difference was clinically relevant starting 4 h postoperatively (16.8 ± 7.2 mg vs. 28.7 ± 10.3 mg respectively, MD -11.9 (95% CI -17.1 to -6.7). Absolute numbers could not be derived from the figure at the time point of 24 hours postoperatively.

It is important to realize that in most studies (and clinical practice) EA are run with opioids, this means patients receive opioids not on demand in contrast to the CWI group. Patients in the EA group received opioids although they may not have asked for them, thus it is difficult to judge opioid consumption or rescue opioids for this comparison.

3. Adverse events

Adverse events are reported in a very heterogeneous manner in the included studies. Many studies are small and report little to no adverse events per category.

Hypotension

In figure 9, a forest plot is presented on hypotension in 10 studies. Total events of hypotension in the wound catheter group is 9/313 (2.9%) and 37/296 (12.5%) EA group. The risk difference (RD) is -0.09 (95% CI -0.16 to -0.02) in favour of wound catheter. This difference is not clinically relevant.

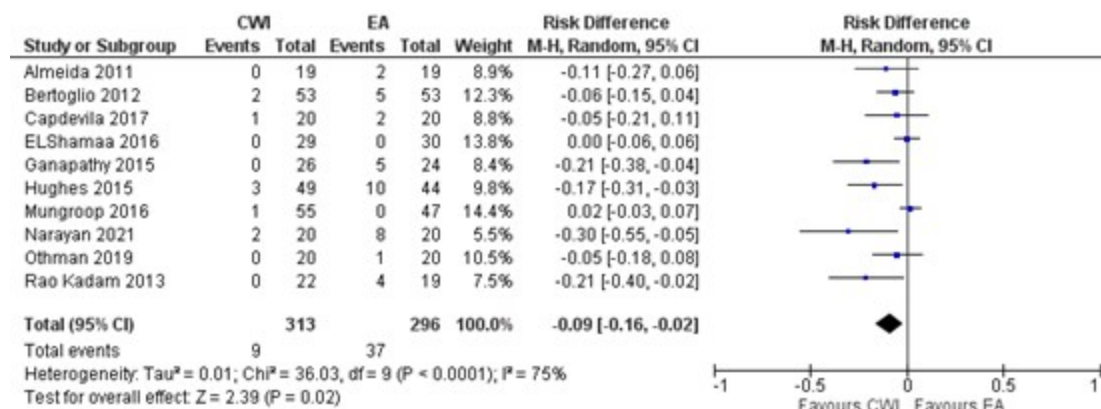


Figure 9. Hypotension: CWI versus EA.

random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia; MME=morphine milligram equivalents

Pruritus

In figure 10, a forest plot is presented on pruritus in 5 studies. Total events of pruritus in the wound catheter group is 8/115 (7%) and 24/112 (21%) in the EA group. The risk difference (RD) is -0.12 (95% CI -0.33 to -0.09) in favour of wound catheter.

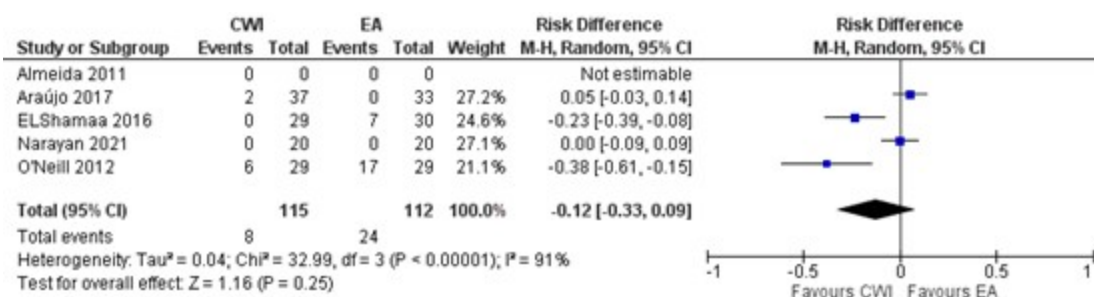


Figure 10. Pruritus: CWI versus EA.

random effects model; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect. CWI=Continuous Wound Infusion; EA=epidural analgesia/anesthesia; MME=morphine milligram equivalents

Several other studies report a range of complications. Overall, the complications rate in both groups is low. Definitions differ and general complication rates cannot be used to systematically present all adverse outcomes in this summary.

In the review of **Mungroop (2016)** five studies ($n=421$) reported on the frequency of pain treatment related complications (wound infection, dehiscence, etc., definitions differed between studies) in preperitoneal wound catheters compared with active control. No clinical difference was demonstrated between preperitoneal wound catheters and active control (i.e., EA or PCA) (16/218 (7.3%) vs. 24/203 (11.8%)); (RR 0.65, 95% CI: 0.29 to 1.49). **Hughes 2015; Mungroop 2016; Bertoglio 2012; Jouve 2013; Cheong 2001**).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at rest 12, 24 and 48 hours** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain at rest 12, 24 and 48 hours postoperatively was downgraded by one level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence for the outcome postoperative pain at rest 12, 24 and 48 hours is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at mobility or after coughing** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain at mobility or after coughing 12, 24 and 48 hours postoperatively was downgraded by one level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence for the outcome postoperative pain at mobility or after coughing 12, 24 and 48 hours is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence regarding the outcome measure rescue medication (opioid use) was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias; -1) and conflicting results (inconsistency -1) and other bias (-1). The level of evidence is very low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence regarding the outcome measure hypotension was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias; -1) and imprecision (very low number of events and crossing of

borders of clinical relevancy; -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **pruritis** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence regarding the outcome measure pruritus was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias; -1) and imprecision (very low number of events and patients and crossing of borders of clinical relevancy; -2). The level of evidence is very low (GRADE).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness and safety of continuous wound infusion (CWI) in abdominal surgical patients compared to epidural analgesia/anesthesia (EA)?

P: patients	Patient with abdominal surgical procedures
I: intervention	Continuous Wound Infusion (CWI)
C: control	Epidural analgesia/anesthesia
O: outcome measure	1. Postoperative pain 12, 24 and 48 hours 2. Opioid consumption 24 hours and total 3. Adverse events: wound healing, infections, pruritus, hemodynamic complications, neurological complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and adverse outcomes and rescue analgesic consumption as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain at rest and during mobilization/cough: Validated pain scale (VAS or NRS) at 12, 24 and 48 hours in rest or at mobilization.

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; $RD 0.10$).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms on wound catheters and local anesthesia for RCTs and systematic reviews until 12-6-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1258 hits.

Studies were selected based on the following criteria:

Inclusion criteria:

- Systematic review or RCT
- Published ≥ 2000
- Patients ≥ 18 years
- Major abdominal surgery regardless of approach
- Scopic and open procedures
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- Other surgery (e.g. orthopedic and plastic surgery)
- Single injection
- Compared with placebo
- Comparison with intrathecal morphine with intravenous fentanyl or spinal anesthesia
- No original research
- $N \leq 10$ per arm

A total of 81 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 62 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 18 studies (of which one systematic review (Mungroop (2019) with 13 relevant studies) were included.

Results

A total of 30 studies (of which 13 studies originated from one systematic review Mungroop (2019)) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Although ten studies were initially included that compared CWI with standard analgesic policy without the use of epidural anesthesia (EA). The PICO and summary of the literature focuses now solely on the comparison of CWI and EA. This is because after consultation in the committee and review of the literature it was concluded that EA is already the golden standard for analgesia and no added value for a comparison between standard analgesic policy and CWI.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ammianickal, P. L., Thangaswamy, C. R., Balachander, H., Subbaiah, M., & Kumar, N. P. (2018). Comparing epidural and wound infiltration analgesia for total abdominal hysterectomy: A randomized controlled study. *Indian journal of anaesthesia*, 62(10), 759.

Araújo, R., Marques, C., Fernandes, D., Almeida, E., Alves, J., Rodrigues, M., & Neves, I. (2017). Pain management, local infection, satisfaction, adverse effects and residual pain after major open abdominal surgery: epidural versus continuous

wound infusion (PAMA trial). *Acta medica portuguesa*, 30(10), 683-690.

Ball, L., Pellerano, G., Corsi, L., Giudici, N., Pellegrino, A., Cannata, D., & Gratarola, A. (2016). Continuous epidural versus wound infusion plus single morphine bolus as postoperative analgesia in open abdominal aortic aneurysm repair: a randomized non-inferiority trial. *Minerva anesthesiologica*, 82(12), 1296-1305.

Bell, R., Ward, D., Jeffery, J., Toogood, G. J., Lodge, J. A., Rao, K., & Hidalgo, E. (2019). A randomized controlled trial comparing epidural analgesia versus continuous local anesthetic infiltration via abdominal wound catheter in open liver resection. *Annals of surgery*, 269(3), 413-419.

van Boekel RL, Vissers KC, van de Vossenberg G, de Baat-Ananta M, van der Sande R, Scheffer GJ, et al. Comparison of Epidural or Regional Analgesia and Patient-controlled Analgesia: A Critical Analysis of Patient Data by the Acute Pain Service in a University Hospital. *Clin J Pain*. 2016;32(8):681-8.

Capdevila, X., Moulard, S., Plasse, C., Peshaud, J. L., Molinari, N., Dadure, C., & Bringuier, S. (2017). Effectiveness of epidural analgesia, continuous surgical site analgesia, and patient-controlled analgesic morphine for postoperative pain management and hyperalgesia, rehabilitation, and health-related quality of life after open nephrectomy: a prospective, randomized, controlled study. *Anesthesia & Analgesia*, 124(1), 336-345.

ELShamaa, H. A., & Ibrahim, M. (2016). Bupivacaine constant continuous surgical wound infusion versus continuous epidural infusion for post cesarean section pain, randomized placebo-controlled study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 32(4), 541-547.

ElSharkawy, R. A., Farahat, T. E., & Abdelwahab, K. (2020). Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine for postoperative analgesia in patients undergoing major abdominal or pelvic surgeries. A prospective controlled randomized study. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 36(2), 195.

Gathege, D., Abdulkarim, A., Odaba, D., & Mugambi, S. (2021). Effectiveness of Pain Control of Local Anaesthetic Wound Infusion Following Elective Midline Laparotomy: A Randomized Trial. *World Journal of Surgery*, 45(7), 2100-2107.

Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr 20;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13. PMID: 15840177; PMCID: PMC1097734.

Kilic, M., Ozkan Seyhan, T., Orhan Sungur, M., Ekiz, N., Bastu, E., & Senturk, M. (2014). The effects of subfascial wound versus epidural levobupivacaine infusion on postoperative pain following hysterectomy. *Minerva anesthesiol*, 80(7), 769-778.

Klotz, R., Seide, S. E., Knebel, P., Probst, P., Bruckner, T., Motsch, J., & Mihaljevic, A. L. (2020). Continuous wound infiltration versus epidural analgesia for midline abdominal incisions: a randomized-controlled pilot trial (Painless-Pilot trial; DRKS Number: DRKS00008023). *PloS one*, 15(3), e0229898.

Mouawad, N. J., Leichtle, S. W., Kaoutzanis, C., Welch, K., Winter, S., Lampman, R., & Cleary, R. K. (2018). Pain control with continuous infusion preperitoneal wound catheters versus continuous epidural analgesia in colon and rectal surgery: a randomized controlled trial. *The American Journal of Surgery*, 215(4), 570-576.

Munro, T. H., Bond, M. J., Lirk, P., Busch, O. R., Hollmann, M. W., Veelo, D. P., & Besselink, M. G. (2019). Preperitoneal or subcutaneous wound catheters as alternative for epidural analgesia in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*, 269(2), 252-260.

Narayan, V., Sethi, S., Kajal, K., & Singh, S. (2021). Continuous wound infusion as an alternative to continuous epidural infusion for postoperative analgesia in renal transplant surgery: A prospective randomized controlled trial. *Indian Journal of Transplantation*, 15(1), 45.

O'Neill, P., Duarte, F., Ribeiro, I., Centeno, M. J., & Moreira, J. (2012). Ropivacaine continuous wound infusion versus epidural morphine for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*, 114(1), 179-185.

Othman, A. H., Ahmed, D. G., Abd El-Rahman, A. M., El Sherif, F. A., Mansour, S., & Aboeleun, E. (2019). Effect of preperitoneal versus epidural analgesia on postoperative inflammatory response and pain following radical cystectomy: A prospective, randomized trial. *The Clinical journal of pain*, 35(4), 328-334.

Ranta, P. O., Ala-Kokko, T. I., Kukkonen, J. E., Ohtonen, P. P., Raudaskoski, T. H., Reponen, P. K., & Rawal, N. (2006). Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomised clinical study. *International journal of obstetric anaesthesia*, 15(3), 189-194.

Renghi, A., Gramaglia, L., Casella, F., Moniaci, D., Gaboli, K., & Brustia, P. (2013). Local versus epidural anesthesia in fast-track abdominal aortic surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 27(3), 451-458.

Thangavel, A. R., Sethi, S., & Gupta, V. (2019). Comparison of continuous wound infusion versus continuous epidural infusion in upper abdominal surgery: Noninferiority randomized controlled trial. *Anesthesia, essays and researches*, 13(4), 676.

Cryoanalgesie

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van perioperatieve cryoanalgesie bij patiënten die een chirurgische procedure aan hun thorax ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg de introductie van cryoanalgesie in de zorg voor adolescenten/jongvolwassenen die een Nuss operatie ondergaan.

Leg het proces en het zorgtraject vast in een lokaal protocol bij gebruik van cryoanalgesie in deze situatie.

Gebruik geen cryoanalgesie bij volwassenen die een open thoracotomie ondergaan (als toegevoegde behandeling of een op zichzelf staande pijnbehandeling ten opzichte van epiduraal danwel i.v. morfine).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen behandeling met en zonder cryoanalgesie bij patiënten die operaties aan de thorax ondergingen (in totaal n=109 in de interventiegroep en n=110 in de controlegroep). De vier geïnccludeerde studies onderzochten patiënten die een Nuss procedure, thoracotomie of thoracotomie met pulmonale resectie ondergingen. Er zijn geen studies geïdentificeerd die cryoanalgesie onderzochten in patiënten die VATS ondergingen.

De patiënten populaties verschilden in leeftijd en procedure. Graves (2019) beschreef een studie in adolescenten en jongvolwassenen (13 – 31 jaar oud) die een Nuss-procedure ondergingen. De overige studies werden uitgevoerd bij volwassen patiënten die een thoracotomie ondergingen. De studies waren relatief klein van omvang, met minimaal 10 en maximaal 50 patiënten per studiearm. Alle studies hadden methodologische beperkingen, waardoor er mogelijk risico is op vertekening van de studieresultaten (risk of bias) bij subjectieve uitkomstmaten. De studie met patiënten die een Nuss procedure ondergingen (Graves, 2019) is klinisch niet vergelijkbaar met studies bij patiënten die een thoracotomie ondergingen. Daarom zijn deze studies waar nodig apart beschreven. Over alle vooraf gedefinieerde uitkomstmaten werd literatuur gevonden.

Voor de cruciale uitkomstmaat postoperatieve pijn en duur van ziekenhuisopname was de bewijskracht laag voor patiënten die een **Nuss procedure** ondergingen. De geïnccludeerde patiënten rapporteerden evenveel postoperatieve pijn na cryoanalgesie dan na een epiduraal of patiënt-gecontroleerde analgesie. Na cryoanalgesie is de duur van ziekenhuisopname mogelijk korter in patiënten die een Nuss procedure ondergaan.

Voor de belangrijke uitkomstmaat rescue medicatie werd voor patiënten die een Nuss procedure ondergingen literatuur gevonden met een lage bewijskracht. Het bewijs suggereert dat cryoanalgesie in deze patiëntgroep mogelijk resulteert in het gebruik van minder rescue medicatie in vergelijking met epidurale

analgesie. Wel is de mate van morfine gebruik een factor 5 tot 10 hoger dan het gedefinieerde verschil van 10 mg/dag orale morfine-equivalent.

Chronische postoperatieve pijn komt mogelijk even vaak voor na cryoanalgesie dan wel epiduraal of patiënt-gecontroleerde analgesie bij patiënten die een Nuss procedure ondergingen (bewijskracht laag).

De literatuur is onzeker over het effect van cryoanalgesie in vergelijking met epidurale of patiënt-gecontroleerde analgesie op neuropathische pijn en adverse events in patiënten die een thoracotomie ondergingen (bewijskracht zeer laag). Bij de interpretatie van deze resultaten is het van belang om mee te nemen dat geen van de adolescenten voor de Nuss procedures neuropathische klachten had, terwijl neuropathische klachten bij de andere studies frequent voorkwamen en niet door cryoanalgesie te verminderen waren.

Voor de cruciale uitkomstmaat postoperatieve pijn en duur van ziekenhuisopname was de bewijskracht zeer laag voor patiënten die een **thoracotomie** ondergingen. De resultaten over postoperatieve pijn en duur van ziekenhuisopname kunnen daarom geen richting geven aan de besluitvorming voor deze patiëntgroep. De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten, komt hiermee uit op zeer laag.

Van literatuur die de belangrijke uitkomstmaten rescue medicatie, chronische postoperatieve pijn en cryoanalgesie-geïnduceerde neuropathische pijn, beschreef was de bewijskracht ook zeer laag. Deze resultaten over rescue medicatie kunnen daarom geen richting geven aan de besluitvorming voor deze patiëntgroep.

Samenvattend kon de literatuur geen richting geven aan de besluitvorming rondom cryoanalgesie in patiënten die een **thoracotomie** ondergingen.

De overwegend positieve bevindingen bij patiënten die een **Nuss procedure** ondergingen, worden ondersteund door niet-gerandomiseerde studies (Graves 2017, Parrado 2019, Arshad 2022, Arshad 2021; Pilkington 2020; Morikowa 2020, Velayos 2021, Pecorora 2022, Deknonenko 2022). Al deze auteurs vonden statistisch significant gereduceerde ziekenhuisverblijftijden en een aanzienlijk of totaal gereduceerde opioïdengebruik. Het wetenschappelijke probleem is dat voordelen van cryoanalgesie in de ogen van de auteurs zo groot en duidelijk zijn, dat niemand het verantwoord voor de patiënten vindt om een gerandomiseerde studie over dit onderwerp uit te voeren. Nederlandse kinderchirurgen die begonnen zijn met cryoanalgesie voor Nuss procedures delen deze visie.

De voordelen die door cryoanalgesie bij adolescenten met een Nuss procedure bereikt worden, lijken klinisch relevant (Graves, 2019: OME reductie van 416 mg en vermindering opnameduur van 2 dagen) en vergelijkbare resultaten zijn in methodologisch slechtere studies gezien (Graves 2017, Arshad 2022, Arshad 2021; Pilkington 2020; Morikowa 2020). Bij deze duidelijk verbeterde en goedkopere zorg zullen veel zorgverleners voor deze weg kiezen onafhankelijk ervan of er nog meer of betere evidentie beschikbaar komt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijkste doel om rondom een potentieel pijnlijke ingreep, de postoperatieve periode met zo min mogelijk pijn en/of bijwerkingen ondergaan. Voor de oudere patiënten met open thoracotomie is er weinig tot geen evidentie dat cryoanalgesie een voor hun toegevoegde waarde heeft.

Terwijl de zorgverlener naast de standaardzorg nog een extra procedure moet verrichten, waaraan ook tijd (vooral OK-tijd) en kosten verbonden zijn.

Aan de andere kant zijn bij de adolescenten met Nuss operaties tijd- en kostenbesparingen door het wegvallen van een perioperatieve thoracale epiduraal, maar vooral ook doordat patiënten zonder epiduraal minder zorg nodig hebben tijdens een opname en korter opgenomen hoeven te worden in het ziekenhuis.

Kosten (middelenbeslag)

Apparatuur voor cryoanalgesie is een significante aanschaf, met name als de kosten voor bijscholing, onderhoud, verbruiksmiddel en opslag van lachgasflessen berekend worden. Verder verlengt het inzetten van cryoanalgesie de operatieduur. Daar staat tegenover dat een epiduraal en de zorg er omheen wegvalt. Bij Nuss operaties gaat dit ook ten koste van de anesthesieduur (dus OK-tijd), omdat de epiduraal (en urinekatheter) bij adolescenten meestal onder anesthesie geplaatst worden. Bij volwassenen die een thoracotomie ondergaan, wordt de epiduraal vaak voor anesthesie inductie op een inleidingskamer of de holding geplaatst. Daarom veroorzaakt cryoanalgesie bij deze patiënten meer “kosten” qua gebruikte OK-tijd. Ook zal de logistiek, de ligduur en het analgetische effect nog verbeterd kunnen worden, door twee dagen voor de ingreep al transcutane cryoanalgesie toe te passen (Velayos M Eur J Paed Surg 2022).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Met betrekking tot cryoanalgesie bij volwassenen die een thoracotomie ondergaan laten studies en ook Nederlandse praktijk zien dat gebruik van cryoanalgesie haalbaar is, maar er is weinig tot geen gepubliceerd bewijs dat het enige verbetering van de voor patiënt relevante uitkomsten oplevert. Dat ligt anders voor de Nuss operaties, waarover inmiddels meer dan 10 studies gepubliceerd zijn, wat de haalbaarheid van deze techniek in verschillende landen aantoont. Ook in Nederland hebben de eerste twee centra inmiddels de haalbaarheid en voordelen van cryoanalgesie bij adolescenten laten zien.

Onderbouwing

Achtergrond

Thoracotomie is één van de meest pijnlijke operaties en is geassocieerd met een hoge incidentie van chronische postoperatieve pijn. Het is één van de weinige type operaties waarbij epidurale anesthesie niet alleen postoperatieve pijn maar ook chronische postoperatieve pijn vermindert (Weinstein, 2017). De meeste van deze onderzoeken zijn uitgevoerd in ouderen die geopereerd werden vanwege maligniteiten. Recent is cryoanalgesie geïntroduceerd vanwege mogelijke voordelen na Nuss procedures bij adolescenten. Hoewel een groot deel van de thoraxchirurgie cosmetische procedures bij gezonde adolescenten omvat, worden in de volwassen populatie vooral multimorbide patiënten met maligniteiten of andere levensbedreigende aandoeningen geopereerd. Behalve de populatie, verschilt ook de techniek voor cryoanalgesie bij deze typen operaties. Cryoanalgesie voor open thoracotomie wordt uitgevoerd op de intercostale zenuw 1-3 en bij de Nuss procedure op intercostale zenuw 8-10. In de huidige praktijk wordt cryoanalgesie nog maar weinig gebruikt ten opzichte van epidurale of patient-controlled systemische analgesie.

In deze literatuursamenvatting is gericht op de Nuss procedure, thoracotomie en video-assisted thoracoscopic surgery (VATS).

Conclusies / Summary of Findings

Nuss procedure:

Low GRADE	Cryoanalgesia may result in little to no difference in postoperative pain compared to epidural in patients undergoing Nuss procedure. Cryoanalgesia may result in little to no difference in chronic postoperative pain compared to epidural in patients undergoing Nuss procedure. Cryoanalgesia may result in a shorter length of hospital stay compared to epidural in patients undergoing Nuss procedure. Cryoanalgesia may result in more cryoanalgesia-induced neuropathic pain and adverse events compared to epidural in patients undergoing Nuss procedure. Cryoanalgesia may result in less rescue medication compared to epidural in patients undergoing Nuss procedure. <i>Sources:</i> Graves, 2019.

Thoracotomy.

Very low GRADE	The evidence is uncertain about the effect of cryoanalgesia on postoperative pain, length of hospital stay, rescue medication, chronic postoperative pain, cryoanalgesia-induced neuropathic pain and adverse events compared to epidural or patient-controlled analgesia in patients undergoing thoracotomy. <i>Sources:</i> Ju, 2008; Mustola, 2011; Sepsas 2013.

Video-assisted thoracoscopic surgery – VATS

No GRADE	No studies were identified investigating the effect of cryoanalgesia on the defined outcome measures in VATS. <i>Sources:</i> -

Samenvatting literatuurDescription of studies

Graves (2019) reports an RCT from the USA, comparing cryoanalgesia with epidural analgesia during Nuss procedure. Patients were at least 13 years old at time of procedure. Patients in the intervention group were older than patients in the control group (I: median 20.9y, range 14–31; C: 16.1y, range 13–21). Outcomes of interest were postoperative pain, rescue medication, neuropathic pain and length of hospital stay. There were some concerns regarding the risk of bias (blinding, loss to follow-up, selective reporting) for all outcomes.

Ju (2008) reports an RCT from China, comparing cryoanalgesia with epidural analgesia during posterolateral thoracotomy for lung or esophagus diseases. Patients were adults with an average age of 61.4 years in the

intervention group and 61.8 years in the control group. Patients in the intervention and control group were 72% and 76% male respectively.

Outcomes of interest were postoperative pain, rescue medication, neuropathic pain and length of hospital stay. The risk of bias was assessed as high (randomization, blinding, high number of lost to follow-up, no study protocol or registration)

Mustola (2011) reports an RCT from Finland, comparing cryoanalgesia in combination with epidural analgesia with epidural analgesia alone during elective posterolateral thoracotomy. Patients were adult patients, with an average age of 64.6y in the intervention group and 59.5y in the control group. Patients in the intervention and control group were 62% and 72% male, respectively. Outcomes of interest were postoperative pain, rescue medication and neuropathic pain. There were some concerns regarding the risk of bias (randomization, blinding, selective reporting) for all outcomes.

Sepsas (2013) reports an RCT from Greece, comparing cryoanalgesia in combination with intravenous patient-controlled analgesia (IVPCA) with IVPCA alone during thoracotomy and pulmonary resection. Patients were on average 64 years of age and 84% was male. Outcomes of interest were postoperative pain, rescue medication and neuropathic pain.

Results

1. Postoperative pain

Four studies reported postoperative pain (**Graves, 2019; Ju, 2008; Mustola, 2011; Sepsas, 2013**) Scores were not pooled as not all necessary data (standard deviations) were reported.

Nuss procedure

Graves (2019) reported an overall pain score that was assessed by a study questionnaire (numerical pain scale; range 1 to 10, with 10 representing a maximum score) in sitting and lying position.

At day 1, the mean pain score in the intervention group was 3.1, compared with 3.0 in the control group. At day 3, the mean pain scores were 2.8 and 2.9 respectively. No standard deviations were reported. These differences were considered not clinically relevant.

Thoracotomy

Ju (2008) did not report absolute pain scores or difference scores but described that numeral rating scales for pain at rest or on motion within three days after surgery were slightly lower among patients in the control group. It was described that these differences were not statistically significant.

Mustola (2011) reported the mean (SD) postoperative pain assessed on a VAS scale (scale 0 to 100 mm, lower scores indicated less pain). Pain was reported at rest and in movement (available from assessments from day 1 and beyond) on the ward or at home.

At day 1, the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 13.8 (SD 13.9, 95% CI 7.7 to 19.9), compared to 8.6 (SD 12.3, 95% CI 3.2 to 14.0) in the control group. The MD was 5.2, which was not considered a clinically relevant difference.

In movement, the scores were 45.9 (SD 21.5, 95% CI 36.2 to 55.7) and 31.7 (SD 17.6, 95%CI 23.6 to 39.7) respectively. The MD was 14.2.

At day 3, the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 8.1 (SD 12.1, 95% CI 2.8 to 13.4), compared with 5.3 (SD 11.1, 95% CI 0.5 to 10.1) in the control group. The MD was 2.8. In movement, the scores were 32.6 (SD 22.1, 95% CI 22.6 to 42.7) and 27.9 (SD 19.4, 95% CI 19.0 to 36.7) respectively. The MD was 4.7.

Sepsas (2013) reported the mean (SD) postoperative pain score at rest, using a 1-unit VAS scale (range 0-10). At day 1 (24 hours postoperatively) the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 0.6 (SD 0.6, range 0 – 2), compared with 2.45 (SD 1.2, range 1 - 6) in the control group. The MD was -1.85. At day 3 (72 hours postoperatively) the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 0.4 (SD 0.5, range 0 - 1), compared with 1.6 (SD 0.8, range 1 - 4) in the control group. The MD was -1.2.

2. Chronic postoperative pain

Nuss procedure

Graves (2019) reported an overall pain score that was assessed by a study questionnaire via numerical pain scale (1 to 10, with 10 representing a maximum score).

After 3 months, the mean pain score in the intervention group was 1.3, compared with 1.1 in the control group.

After 1 year, the mean pain scores were 1.3 and 1.1 respectively. No standard deviations were reported. The MDs were 0.2, which were not considered clinically relevant differences.

Thoracotomy

Ju (2008) reported the incidence of pain defined as any kind of pain experienced, spontaneous or touch evoked, intermittent or persistent.

After 3 months, pain was registered for 33 of the 48 (68.8%) patients in the intervention group, compared with 31 of the 50 (62.0%) of the patients in the control group. The RR was 1.11 (95% CI 0.83 to 1.48).

After 12 months, pain was registered for 22 of the 39 (56.4%) patients in the intervention group, compared with 16 of the 38 (42.1%) of the patients in the control group. The RR was 1.34 (95% CI 0.84 to 2.13).

When the group was dichotomized into 'no pain or mild pain' and 'moderate to severe pain', after 3 months 22.9% (11/48) of the intervention group reported moderate to severe pain, compared with 8.0% (4/50) of the control group. The RR was 2.86 (95% CI 0.98 to 8.38).

After 12 months, 'moderate to severe pain' was reported for 23.1% (9/39) and 5.3% (2/38) for the intervention and control group respectively. The RR was 4.38 (95% CI 1.01 to 18.99).

Mustola (2011) reported the mean (SD) postoperative pain assessed on a VAS scale (range 0 to 100 mm, lower scores indicated less pain).

After 6 months, the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 6.3 (SD 11.5, 95% CI 1.3 to 11.3), compared with 2.2 (SD 6.5, 95% CI -0.6 to 5.0) in the control group. The MD was 4.1.

In movement, the scores were 19.3 (SD 27.2, 95% CI 6.9 to 31.7) and 7.6 (SD 16.1, 95% CI 0.3 to 14.9) respectively. The MD was 11.7.

Sepsas (2013) reported the mean (SD) postoperative pain score at rest, using a 1-unit VAS scale (range 0-10, lower scores indicated less pain).

At day 30 the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 0.0 (SD 0.0, range 0 – 0), compared with 1.0 (SD 1.1, range 0 - 3) in the control group. The MD was -1.0.

At day 60 the mean postoperative pain score in the intervention group at rest was 0.0 (SD 0.0, range 0 – 0), compared with 0.25 (SD 0.45, range 0 - 1) in the control group. The MD was -0.25.

Length of hospital stay (crucial)

Two studies (**Graves, 2019; Ju, 2008**) reported the length of hospital stay after the intervention or control procedure.

Nuss procedure

Graves (2019) reported that the median number of days to discharge was 3 (range 2-4) in the intervention group and 5 (range 4-6) in the control group. The difference of 2 days was considered clinically relevant, in favour of the intervention group.

In addition, Graves (2019) reported that all patients in the intervention group were discharged by postoperative day 4, while four patients of control group were discharged by postoperative day 4 (RR 2.33; 95% CI 1.13 to 4.80) and the other six were discharged on postoperative day 5 or 6.

Thoracotomy

Ju (2008) reported that the mean length of hospital stay was 12.19 (SD 5.12) days in the intervention group and 12.36 (SD 5.08) days in the control group. The MD was -0.17 (95% CI -2.10 to 1.76).

Mustola (2011) and **Sepsas (2013)** did not report length of hospital stay.

Rescue medication

Four studies (**Graves, 2019; Ju, 2008; Mustola, 2011; Sepsas 2013**) reported information about rescue medication, specifically the requirement of opioids or morphine equivalents and opioid-related side effects.

Nuss procedure

Graves (2019) reported the opioid analgesia during postoperative stay. The intervention group required 268 mg (SD 165.2 mg, range 150–386 mg) total oral morphine equivalents, compared to 684 mg (SD 191.8 mg, range 547–821 mg) in the control group. The MD was -416.00 (95% CI -572.89 to -259.11). This is considered a clinically relevant difference, in favour of the intervention group.

The authors specify that the decreased requirement was not attributable to the shorter length of postoperative stay, as daily opiate requirements were compared. The intervention group used 52%, 76% and 82% less opioids on postoperative days 1, 2 and 3 respectively (71.6 mg vs. 148.2 mg; 39.3 mg vs. 165.3 mg; 20.8 mg vs. 117.1 mg). These differences are considered clinically relevant and were much higher than the predefined threshold of 10 mg/day.

Thoracotomy

Ju (2008) reported without providing absolute data that nausea, vomiting, and sedation were similar in the two treatment groups. Pruritus was the most common side effect of epidural morphine administration and occurred more often in the control group compared with the intervention group (no data provided, $p < 0.05$).

Mustola (2011) reported the oxycodone requirements after epidural infusion was stopped. The intervention group required 23.1 (SD 27.1) mg in three days, whereas the control group required 38.4 (SD 66.9) mg in three days. The MD was -15.30 mg (95% CI -46.17 to 15.57).

At home, 14 of the 20 (70%) patients in the intervention group required tramadol (50 mg) or codeine (30 mg) and acetaminophen (500 mg), compared to 15 of the 20 (75%) patients in the control group. The other patients required only NSAIDs or acetaminophen. The RR was 0.93 (95% CI 0.64 to 1.37).

Sepsas (2013) reported the mean morphine dosage administered through PCA pump during the immediate postoperative period. Immediately after surgery, the mean required morphine dosage was 0.0 (SD 0.0) mg in the intervention group and 1.25 (SD 2.6) mg in the control group (MD -1.25 mg). During postoperative hours 24 to 36, the intervention group required 1.55 (SD 0.9) mg, compared to 10.1 (SD 2.6) mg in the control group (MD -8.55 mg; 95% CI -9.63 to -7.47). During postoperative hours 48 to 60, the intervention group required 1.25 (SD 0.8) mg, compared to 9.1 (SD 2.0) mg in the control group (MD -7.85 mg; 95% CI -8.69 to -7.01).

During postoperative hours 72 to 84, the intervention group required 0.15 (SD 0.3) mg, compared to 9.0 (SD 1.9) mg in the control group (MD -8.85 mg; 95% CI -9.60 to -8.10).

Cryoanalgesia-induced neuropathic pain

Four studies (**Graves, 2019; Ju, 2008; Mustola, 2011; Sepsas 2013**) reported about neuropathic pain.

Nuss procedure

Graves (2019) reported the mean neuropathic pain scores. Patients were asked to rate the neuropathic pain, described as "burning", "electrical" or "tingling" sensations, on a scale of 0 to 10, with 10 being the maximum pain score.

At 3 months post operation, the intervention group reported a mean neuropathic pain score of 1.9, compared to 2.1 in the control group (MD -0.2; not a clinically relevant difference).

At 1 year post operation, the intervention group reported a mean neuropathic pain score of 2.4, compared to 1.9 in the control group (MD 0.5; not a clinically relevant difference).

Thoracotomy

Allodynia

Ju (2008) reported the incidence of allodynia-like pain (type of chronic pain that is induced by non-painful stimuli, such as gentle touching of the skin by hand or clothing). The pain character and inducing reason was inquired and if applicable, pain was then defined as allodynia-like pain.

At three months post operation, 9 of the 48 (18.8%) patients in the intervention group reported allodynia-like pain, compared to 3 of the 50 (6.0%) patients in the control group (RD 0.13; 95% CI -0.00 to 0.26).

At 12 months post operation, 6 of the 39 (15.4%) patients in the intervention group reported allodynia-like pain, compared to 0 of the 38 (0%) patients in the control group (RD 0.15; 95% CI 0.03 to 0.27).

Mustola (2011) reported the incidence of allodynia at 8 weeks and 6 months post operation.

At 8 weeks, 9 of the 20 (45%) patients in the intervention group experienced allodynia, compared to 3 of the 20 (15%) patients in the control group (RD 0.30; 95% CI 0.03 to 0.57).

At 6 months, 5 of the 20 (25%) patients in the intervention group experienced allodynia, compared to 2 of the 20 (10%) patients in the control group (RD 0.15; 95% CI -0.08 to 0.38).

Hyperalgesia

Mustola (2011) reported the incidence of hyperalgesia at 8 weeks and 6 months post operation.

At 8 weeks, 2 of the 20 (10%) patients in the intervention group experienced hyperalgesia, compared to 0 of the 20 (0%) patients in the control group (RD 0.10; 95% CI -0.05 to 0.25).

At 6 months, 1 of the 20 (5%) patients in the intervention group experienced hyperalgesia, compared to 0 of the 20 (0%) patients in the control group (RD 0.05; 95% CI -0.08 to 0.18).

Mustola (2011) reported the incidence of dysesthesia at 8 weeks and 6 months post operation.

At 8 weeks, dysesthesia was experienced by 1 of the 20 (5%) patients in the intervention group, compared to 1 of the 20 (5%) patients in the control group (RD 0.00; 95% CI -0.14 to 0.14).

At 6 months, dysesthesia was experienced by 0 of the 20 (0%) patients in the intervention group, compared to 1 of the 20 (5%) patients in the control group (RD -0.05; 95% CI -0.18 to 0.08).

Sepsas (2013) reported the number of patients that experienced chest wall dysesthesia.

At 24 hours post operation, 11 of the 25 (44%) patients of the intervention group experienced dysesthesia (8 few, 3 moderate), compared to 20 of the 25 (80%; 19 few, 1 moderate) patients of the control group. The RR was 0.55 (95% CI 0.34 to 0.89)

At 60 days post operation, 6 of the 25 (24%) patients of the intervention group experienced dysesthesia (6 few), compared to 16 of the 25 (64%; 15 few, 1 moderate) patients of the control group. The RR was 0.38 (95% CI 0.18 to 0.80).

Adverse events

Two studies (**Graves, 2019; Sepsas, 2013**) reported adverse events.

Nuss procedure

Graves (2019) reported that no complications occurred in the intervention group (0/20, 0%), whereas 2 patients of the control group (2/20, 10%) experienced a complication. One patient required the insertion of a chest pigtail drain for symptomatic pneumothorax on postoperative day 0, and the second patient had a urinary catheter inserted for postoperative urinary retention.

Thoracotomy

Sepsas (2013) reported without providing absolute data that from day five up to two months after the surgery, patients of the control group more often presented with epigastric distension and back pain than in the intervention group (no data provided, $p < 0.0001$).

In addition, nausea between postoperative hours 12 and 18 occurred more frequently in the control group (5/25, 20%) than in the intervention group (0/25, 0%). Vomiting was equally present in both treatment groups (no data provided). None of the patients demonstrated nausea or vomiting after 18 and 24 hours post operation.

Mustola (2011) and **Ju (2008)** did not report adverse events.

Level of evidence of the literature

Nuss procedure

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence for the outcome postoperative pain is low.

Thoracotomy

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); conflicting results (inconsistency, -1) and number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence for the outcome postoperative pain is very low.

Nuss procedure

The level of evidence regarding the outcome measure **chronic postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); and number of patients (imprecision, -1). The level of evidence for the outcome *postoperative pain* is low.

Thoracotomy

The level of evidence regarding the outcome measure **chronic postoperative pain** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of patients (imprecision, -1) and conflicting results (inconsistency, -1). The level of evidence for the outcome postoperative pain is very low.

Nuss procedure

The level of evidence regarding the outcome measure **length of hospital stay** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) number of patients (imprecision, -1). The level of evidence for the outcome length of hospital stay is low.

Thoracotomy

The level of evidence regarding the outcome measure **length of hospital stay** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients and the confidence interval including both the favour for the control and intervention group (imprecision, -2). The level of evidence for the outcome length of hospital stay is very low.

Nuss procedure

The level of evidence regarding the outcome measure **rescue medication** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) number of patients (imprecision, -1). The level of evidence for the outcome rescue medication is low.

Thoracotomy

The level of evidence regarding the outcome measure **rescue medication** started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of patients (imprecision, -1) and conflicting results (inconsistency, -1). The level of evidence for the outcome rescue medication is very low.

Nuss procedure

The level of evidence regarding the outcome measure **neuropathic pain** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); and number of patients (imprecision, -1). The level of evidence for the outcome neuropathic pain is low.

Thoracotomy

The level of evidence regarding the outcome measure **neuropathic pain** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of patients (imprecision, -1) and conflicting results (inconsistency, -1). The level of evidence for the outcome neuropathic pain is very low.

Nuss procedure

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients and number of events (imprecision, -2). The level of evidence for the outcome adverse events is very low.

Thoracotomy

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients and number of events (imprecision, -2). The level of evidence for the outcome adverse events is very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of cryoanalgesia compared to patient-controlled analgesia, paravertebral block, epidural and erector spinae plane block on postoperative pain (acute or chronic), rescue medication, neuropathic pain, adverse events and length of hospital stay in patients undergoing thoracic surgery?

- P: patients undergoing thoracic surgery
- I: cryoanalgesia
- C: patient-controlled analgesia, paravertebral block, epidural, erector spinae plane block (ESPB)
- O: postoperative pain, length of hospital stay, rescue medication/ oral morphine equivalents (OME), chronic postoperative pain, cryoanalgesia-induced neuropathic pain, adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain (continuous measure) and length of hospital stay as critical outcome measures for decision making; rescue medication, incidence of chronic postsurgical pain, incidence of cryoanalgesia-induced neuropathic pain and adverse events and as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. Since the pain severity and duration after these painful surgeries were known to be much higher and longer, it was decided to prolong the time of evaluation than standardly was done throughout this guideline. Regarding postoperative pain, results of 1 and 3 days follow-up were extracted to indicate acute postoperative pain and results of 3 months and 1 year post operation to indicate chronic postoperative pain. If these results were not available, other follow-up periods were included.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding rescue medication, a difference of 10 mg OME was

considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR <0.91 or >1.10; RD 0.10). For length of hospital stay a difference of 2 days was considered clinically relevant.

Search and select (Methods)

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms until April 27th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 293 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) RCT, 2) investigating the effect of cryoanalgesia versus patient-controlled analgesia, paravertebral block, epidural, erector spinae plane block (ESPB), 3) in patients undergoing thoracic surgery, 4) reported at least one of the relevant outcome measures. 35 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 31 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Of these 31 studies, 5 non-randomized cohort studies of low methodological quality and low number of patients per group were not included in this analysis. In total 4 studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. While all studies investigated the effects of cryoanalgesia in thoracic surgery, the studies varied widely. Graves (2019) compared the effect of bilateral polysegmental intercostal cryoanalgesia in adolescents undergoing Nuss procedures. All others investigated older adults undergoing open thoracotomy presumably for malignancies. They compared cryoanalgesia versus epidural (Ju, 2008), epidural with cryoanalgesia versus epidural without cryoanalgesia (Mustola, 2011) and i.v. PCA with cryoanalgesia versus i.v. PCA without cryoanalgesia. If relevant, results were separated for patients undergoing Nuss procedure or thoractomy.

No studies were identified that investigated cryoanalgesia in video-assisted thoracoscopic surgery (VATS).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Graves, C. E., Moyer, J., Zobel, M. J., Mora, R., Smith, D., O'Day, M., & Padilla, B. E. (2019). Intraoperative intercostal nerve cryoablation During the Nuss procedure reduces length of stay and opioid requirement: A randomized clinical trial. *Journal of pediatric surgery*, 54(11), 2250-2256. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.057>
- Ju, H., Feng, Y., Yang, B. X., & Wang, J. (2008). Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *European journal of pain (London, England)*, 12(3), 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.07.011>
- Mustola, S. T., Lempinen, J., Saimanen, E., & Vilkkö, P. (2011). Efficacy of thoracic epidural analgesia with or without intercostal nerve cryoanalgesia for postthoracotomy pain. *The Annals of thoracic surgery*, 91(3), 869-873. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.11.014>
- Sepsas, E., Mithos, P., Anagnostopulu, M., Toparlaki, O., Voyagis, G., & Kakaris, S. (2013). The role of intercostal

cryoanalgesia in post-thoracotomy analgesia. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 16(6), 814818.

<https://doi.org/10.1093/icvts/ivs516>

Velayos M, Alonso M, Delgado-Miguel C, Estefania-Fernandez K, Munoz-Serrano AJ, Lopez Santamaria MV, Reinoso-Barbero F, De La Torre CA: Percutaneous cryoanalgesia: A new strategy for pain management in pectus excavatum surgery. Eur J Pediatr Surg 2022; 32:73-9

Weinstein, E. J., Levene, J. L., Cohen, M. S., Andreae, D. A., Chao, J. Y., Johnson, M., ... & Andreae, M. H. (2018). Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews, (6).

Medicamenteuze interventies

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van medicamenteuze interventies bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

De uitgangsvraag omvat de volgende submodules:

1. Paracetamol
2. Dipyron (metamizol)
3. NSAIDs
4. Dexamethason
5. Gabapentinoïden
6. Ketamine
7. Magnesium
8. Methadon
9. Esmolol
10. Clonidine
11. Dexmedetomidine
12. Lidocaïne

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Paracetamol bij postoperatieve pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Paracetamol

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat het gebruik van codeïne bij de postoperatieve pijnbestrijding niet langer meer kan worden geadviseerd.

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

- oraal: 1000 mg maximaal 4 dd., intraveneus 1000 mg maximaal 4 dd.;
- rectaal: 1000 mg maximaal 4 dd.

Gebruik de hoogste doseringen bij voorkeur niet langer dan zeven dagen.

Overwegingen

In Nederland zijn tabletten beschikbaar met 500 mg paracetamol. Tabletten met paracetamol en codeïne bevatten 500 mg paracetamol en 10 mg, 20 mg of 50 mg codeïne. Effectieve pijnbehandeling in eenmalige dosering bij postoperatieve pijn kan dus worden verkregen met paracetamol 500 mg of paracetamol met codeïne respectievelijk 500 mg en 50 mg, met eventueel een extra tablet van 500 mg paracetamol 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 één tot vier uur, maximale plasmaspiegels een half tot twee uur) een doseerfrequentie van iedere vier tot zes uur te adviseren, rekening houdend met de maximale etmaaldosering. De pijnstillende werking van codeïne begint 15 tot 30 minuten na orale toediening en houdt vier tot zes 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 200 mg codeïne oraal komt overeen met 30-60 mg morfine. Ongeveer 10% van de Kaukasische bevolking mist het enzym CYP2D6, waardoor de omzetting van codeïne naar morfine niet kan plaatsvinden (Tyndale et al., 1997). Het belang hiervan voor de analgetische werking staat ter discussie. 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 hier worden farmacokinetische gegevens voor gebruikt. Paracetamol wordt vanuit een zetablet langzamer geabsorbeerd dan vanuit een tablet. De hoeveelheid die uiteindelijk wordt geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid), is ongeveer even groot. Om deze reden dient rectaal bij voorkeur 1000 mg te worden gegeven, rekening houdend met de maximale etmaaldosering, die voor rectaal gelijk is aan oraal.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 1	Paracetamol is een effectief analgeticum met een lage incidentie van bijwerkingen. Toevoegen van codeïne 60 mg geeft aanvullende pijnverlichting in eenmalige dosis, maar kan een toename van bijwerkingen veroorzaken. Codeïne als mono-analgeticum heeft een zeer beperkt pijnstillend effect met relatief veel bijwerkingen. <i>Bronnen: (A1 Toms et al., 2008 en 2009; Moore et al., 2011)</i>

intraveneus paracetamol

Niveau 1	Intraveneus paracetamol is een effectief analgeticum met een lage incidentie van bijwerkingen met een snellere onset dan oraal of rectaal paracetamol. <i>Bronnen (A1 Wininger et al., 2010; Sinatra et al., 2005)</i>

Samenvatting literatuur

6.2 Paracetamol

6.2.1 Paracetamol alleen of in combinatie met codeïne

Paracetamol is een belangrijk niet-opioïde analgeticum, wordt vaak voorgeschreven en is ook zonder recept verkrijgbaar. Het werkingsmechanisme is niet geheel bekend maar zowel perifere als centrale effecten zijn beschreven (Pickering et al., 2006). Hoewel bijwerkingen weinig frequent voorkomen en overgevoeligheid zelden optreedt, is enige reflectie op zijn plaats. Verhoging van transaminases in gezonde volwassenen kan reeds na een aantal dagen optreden bij een intake van 4 gram paracetamol, co-administratie van opiaten heeft hierop geen invloed (Watkins et al. 2006). Doses paracetamol hoger dan 6 gram per dag kunnen irreversibele levernecrose veroorzaken (Brok et al., 2006; Heard, 2008). Andere beschreven bijwerkingen van paracetamol zijn onder andere: bloeddrukstijgingen bij patiënten met coronairafwijkingen (Sudano et al., 2010) en een toegenomen risico op astma bij zowel kinderen als volwassenen (Etminan et al., 2009). 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 (Toms et al., 2008). Een door Toms (2008) uitgevoerde systematische review/meta-analyse naar de effectiviteit van een enkele dosering paracetamol bij postoperatieve pijn bij volwassenen omvat 51 studies, waarin eenmalige paracetamol toediening werd vergeleken met placebo bij matige tot ernstige postoperatieve pijn. In deze meta-analyse resulteerde paracetamoltoediening bij de helft van de patiënten in een 50% pijnreductie gedurende vier tot zes uur waar dat in de placebo groep 20% was. Ongeveer 50% van de patiënten die paracetamol kreeg, hadden extra pijnmedicatie nodig gedurende die vier tot zes uur in vergelijking met 70% in de placebogroep. Bijwerkingen werden zelden beschreven en waren vergelijkbaar tussen de paracetamol groep en de placebo groep.

Een door dezelfde auteurs uitgevoerde meta-analyse naar de effectiviteit van paracetamol met codeïne in vergelijking met placebo bij postoperatieve pijn bij volwassenen omvat 26 studies (Toms et al., 2009). De NNT's voor 50% pijnreductie voor vier tot zes uur waren significant en zijn in tabel 6.3 weergegeven. De tijdsspanne tot rescue-medicatie was >4 uur met paracetamol met codeïne, versus twee uur voor placebo. De NNT om remediatie gedurende vier tot zes uur te voorkomen was 5,6 voor 600 mg paracetamol met 60 mg codeïne. De paracetamol met codeïne combinatie resulteerde in ernstiger bijwerkingen, aldus Toms (2009). Tot slot werden 14 studies geïnccludeerd die de combinatie paracetamol met codeïne vergeleken met paracetamol alleen (Toms et al., 2009). Toevoeging van codeïne verhoogde het aantal patiënten dat 50% pijn reductie kreeg met 10 tot 15%, de tijd tot noodzaak van inname van rescue-medicatie steeg één uur en codeïne reduceerde ook het aantal patiënten dat rescue-medicatie nodig had met 15 %. Bijwerkingen waren mild en verschilden niet tussen de groepen.

Moore et al., (2011) toonden recent aan dat 60 mg codeïne als mono-analgeticum bij matige tot ernstige chirurgische pijn ongeschikt is met een NNT van 11 om 50% reductie in maximale pijn te geven ten opzichte van placebo. Bovendien gaat codeïne als mon-analgeticum gepaard met een hoge frequentie van bijwerkingen ten opzichte van placebo.

Tabel 6.3 De NNT voor 50% pijnreductie voor 4-6 uur volgens Toms et al. (2008 en 2009)

Tussen haakjes 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI).

Uitkomstmaat	aantal patiënten	NNT
paracetamol vs placebo	5762	
paracetamol 500 mg		3.5 (2.7 – 4.8)
paracetamol 600/650 mg		4.6 (3.9 – 5.5)
paracetamol 975/1000 mg		3.6 (3.4 – 4.0)
paracetamol + codeïne vs placebo	2295	
300 mg + 30 mg		6.9 (4.8 – 12)
600/650 mg + 60 mg		3.9 (2.9 – 4.5)
800/1000 + 60 mg		2.2 (1.8 – 2.9)
paracetamol + codeïne (60 mg) vs paracetamol (paracetamol in gelijke dosering vergeleken)	926	

6.2.2 Paracetamol intraveneus

De onset van intraveneus paracetamol treedt snel op: binnen vijf tot tien minuten na toediening. Het piek analgetisch effect treedt op na één uur en de werkingsduur is vier tot zes uur (Duggan et al., 2009).

Intraveneus paracetamol werkt sneller dan oraal en rectaal paracetamol met beter voorspelbare kinetiek (Jahr et al., 2010).

Intraveneus paracetamol dient te worden toegediend over een periode van 15 minuten, de aanbevolen dosering is 1000 mg bij een lichaamsgewicht >50 kg en het minimum interval is vier uur bij een maximum dagelijkse dosering van vier gram. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen moet de intervaltijd worden verhoogd tot zes uur, aldus Duggan.

Verscheidende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies lieten een positief effect zien van intraveneus paracetamol bij milde tot matige pijn bij zowel enkelvoudige als herhaalde dosering. Een multi-center, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde studie (Sinatra et al., 2005) met herhaalde dosering van paracetamol met PCA morfine rescue bij 101 volwassenen met matig tot ernstige pijn na totale knie of heup vervanging liet betere pijnstilling zien na intraveneus paracetamol in vergelijking met placebo. Ook was het tijdsinterval tot rescue-medicatie langer, was de dosering rescue-medicatie lager met intraveneus paracetamol en de patiënt tevredenheid hoger.

Een tweede gerandomiseerde multicenter placebogecontroleerde studie met morfine PCA rescue (Wininger et al., 2010) onderzocht het effect van intraveneus paracetamol bij 244 patiënten die abdominale laparoscopische chirurgie ondergingen. Pijnstilling was significant beter met intraveneus paracetamol. De tijd tot adequate pijnstilling na de eerste dosering was beter na intraveneus paracetamol, maar er was geen significant verschil in tijdsinterval tot rescue-medicatie of de dosering van rescue-medicatie. Ook andere studies (Kemppainen et al, 2006; Atef et al., 2008; Jokela et al., 2010; Cakan et al., 2008) toonden een positief effect van intraveneus paracetamol op postoperatieve pijn in vergelijking met placebo. Vergelijkbaar met oraal en rectaal toegediend paracetamol worden enkelvoudige en herhaalde doseringen van intraveneus paracetamol goed verdragen en zijn bijwerkingen zeldzaam, aldus Duggan.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Paracetamol bij obesitas

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen dosering Paracetamol om pijn te behandelen bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep hebben ondergaan?

Aanbeveling

Gebruik de conventionele dosering zoals geadviseerd in de richtlijn Postoperatieve pijn (2023) van Paracetamol (4dd 1000mg) ter pijnstilling in de perioperatieve fase bij patiënten met obesitas.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht naar het effect van het toedienen van Paracetamol in een hogere versus lagere dosering bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan op de uitkomsten postoperatieve pijn en veiligheid. Er werd geen literatuur gevonden waarin het effect van een hogere en lagere dosis Paracetamol met elkaar werden vergeleken bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan. Daarom kunnen er geen conclusies getrokken worden over het effect van toediening van een hogere versus lagere dosering van Paracetamol bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan. Er bestaat hier een kennislacune.

Aanbevelingen op basis van de literatuur kunnen dan ook niet worden gegeven.

Het is bekend dat Paracetamol concentraties bij patiënten met obesitas lager zijn dan patiënten zonder obesitas. Dit komt door een groter volume van distributie in combinatie met een versnelde klaring van Paracetamol (verhoogde cytochroom P450 (CYP) 2E1 activiteit, toename van glucuronidering en sulfatering) (Abernethy, 1982; Van Rongen, 2016).

De hierop volgende gedachte dat hogere doseringen Paracetamol in patiënten met obesitas meerwaarde hebben is invoelbaar, maar niet te onderbouwen met literatuur. Naar verwachting zal het verhogen van de Paracetamoldosering met een factor twee in patiënten met ernstige obesitas door de verhoogde activiteit van CYP2E1, glucuronidering en sulfatering, moeten leiden tot vergelijkbare Paracetamolspiegels en ongeveer vergelijkbare metabolietspiegels als in patiënten zonder obesitas. Echter dit scenario is niet onderzocht. Ook is niet duidelijk of deze verhoogde dosering Paracetamol bij patiënten met obesitas wel of niet gepaard gaat met levertoxiciteit. De CYP2E1 afbraakroute waarvan de metabolieten onschadelijk moeten worden gemaakt door koppeling aan glutathion is immers betrokken bij ernstige tot levensbedreigende levertoxiciteit bij zeer hoge innames van Paracetamol (>150 mg/kg). Of levertoxiciteit bij bijvoorbeeld een dubbele Paracetamoldosering in patiënten met obesitas al daadwerkelijk optreedt is niet onderzocht en kan daarom niet geadviseerd worden (Reith, 2018; van Rongen, 2018).

De lagere Paracetamol concentraties hoeven geen reden te zijn om het gebruik van Paracetamol te ontmoedigen bij patiënten met obesitas. Paracetamol wordt wereldwijd gebruikt als eerste stap ten aanzien van pijnstilling in de zogenaamde WHO-pijnladder (Anekar, 2023). De praktijk leert ook dat Paracetamol voorgeschreven zal worden indien patiënten hier geen contra-indicaties voor hebben. Een voordeel van

Paracetamol gebruik ten opzichte van placebo wordt ook aangetoond in meerdere studies in de bariatrie waarbij Paracetamol een positief effect heeft op de pijn en het opioïdgebruik reduceert (Lee, 2019; Song, 2014).

In het kader van de multimodale pijnbehandeling zoals ook geadviseerd in [derichtlijn Postoperatieve pijn](#) is de werkgroep van mening dat Paracetamol van toegevoegde waarde is bij de patiënt met obesitas.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Pijnstilling na operaties is van essentieel belang. Daarbij is de patiënt gebaat bij zo min mogelijk bijwerkingen. De meerwaarde van Paracetamol bevindt zich niet alleen in direct pijnstillend effect maar ook in een reductie van opioïdgebruik. Reductie van opioïden kan postoperatieve misselijkheid en braakklachten en de kans op verslaving verminderen.

Het is niet aannemelijk dat Paracetamol in conventionele doseringen bijwerkingen zal geven, vooral wanneer kortdurend gebruikt (Freo, 2021; Farmacotherapeutisch kompas). Chronisch gebruik kan mogelijk wel het risico op gastro-intestinale bloedingen en hypertensie verhogen (McCrae, 2018; Freo, 2021).

Bij een vermeend gebrek aan nadelige effecten en voordelige effecten ten aanzien van de postoperatieve pijnstilling alsmede een reductie van postoperatieve opioïdgebruik is de werkgroep van mening dat gebruik van Paracetamol ook aangeraden moet worden aan postoperatieve patiënten (Lee, 2019; Song, 2014).

Kosten (middelenbeslag)

Paracetamol in tabletvorm kost gemiddeld € 0,24 per dag bij gebruik van 4 gram. Intraveneuze toediening kost gemiddeld per gram € 1,83 (Zorginstituut Nederland / medicijnkosten).

Het hoger doseren van Paracetamol bij patiënten met obesitas zal gezien de lage kosten geen economische impact hebben.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het gebruik van Paracetamol is een algemeen geaccepteerde interventie die geïncorporeerd is in de WHO-pijnladder met wereldwijde acceptatie (Anekar, 2023). Toediening van de conventionele dosis Paracetamol bij patiënten met obesitas wordt in de Nederlandse praktijk al veelvuldig geïmplementeerd. Er worden dan ook geen problemen verwacht t.a.v. de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen literatuur beschikbaar ten aanzien van hogere doseringen Paracetamol bij patiënten met obesitas. Wel rapporteerde één studie bij een eenmalig gift van 2 gram Paracetamol met hierna de conventionele doseringen een milde levertest afwijkingen (van Rongen, 2016).

De werkgroep adviseert daarom om de conventionele dosering van Paracetamol te gebruiken voor patiënten met obesitas. Dit is in lijn met de wereldwijd geaccepteerde WHO-pijnladder.

Ondanks bewezen lagere plasmaspiegels van Paracetamol bij patiënten met obesitas (van Rongen, 2016) zorgt Paracetamol nog steeds voor een reductie in opioïdgebruik en een reductie van pijnklachten (Lee, 2019; Song, 2014). De lage geassocieerde kosten en gebrek aan significante bijwerkingen maken verder ook dat Paracetamol een waardevolle toevoeging is aan een analgetisch pijnplan.

Onderbouwing

Achtergrond

Paracetamol is een frequent gebruikt analgeticum in de perioperatieve setting. Patiënten met obesitas hebben een groter volume van distributie en versnelde klaring van Paracetamol ten opzichte van patiënten zonder obesitas (Abernethy, 1982; Van Rongen, 2016). Het is momenteel onduidelijk of een hogere dosering van Paracetamol dan de conventionele 1000 mg een beter analgetisch effect geeft en of er hierbij sprake is van levertoxiciteit.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of higher versus lower dosages of Paracetamol on postoperative pain in patients with obesity undergoing surgery. Source: -

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of higher versus lower dosages of Paracetamol on liver damage in patients with obesity undergoing surgery. Source: -

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies reporting the effect of higher versus lower dosages of Paracetamol in patients with obesity undergoing surgery were found.

Results

No results could be reported as no studies reporting the effect of higher versus lower dosages of Paracetamol in patients with obesity undergoing surgery were found.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures postoperative pain and liver damage could not be graded as no studies reporting the effect of higher versus lower dosages of Paracetamol in patients with obesity undergoing surgery were found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the (un)favourable effect of Paracetamol in higher vs. lower dosage in patients with obesity undergoing surgery?

P: Patients with obesity undergoing surgery

I: Higher dosage of Paracetamol after surgery

C: Lower dosage of Paracetamol after surgery (conventional dosage: 4dd 1 gram)

O: Postoperative pain, liver damage

Relevant outcome measures

The guideline development group considered pain score and liver damage as critical outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Post-operative pain: follow-up post-operative pain score up to 24h after administration of Paracetamol measured by visual analogue scale (VAS) or Numeric Rating Scale (NRS)

Liver damage: presence of liver damage at follow-up 12h to 1-2 days after administration of Paracetamol, measured by liver function tests as defined by the included studies.

The working group defined the following values as a minimal clinically (patient) important difference:

Postoperative pain: MD (mean difference) >10% of the maximum VAS/NRS score

Liver damage: 0.91³Relative risk (RR)³1.10

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 6 March 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 634 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) a systematic review of RCTs and other observational comparative studies, a randomized controlled trial (RCT) or an observational comparative study (case control or cohort study), 2) including patients with obesity undergoing surgery, 3) comparing the effect of different dosages of Paracetamol, 4) reporting at least one of the outcome measures (postoperative pain and liver damage). Two studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, two studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. Clin Pharmacol Ther. 1982;31(6):783-790.

Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. Who analgesic ladder. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.

Farmacotherapeutisch kompas. Accessed on 17-10-2023:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paracetamol#bijwerkingen>

Ereo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. Paracetamol: a review of guideline recommendations. J Clin Med. 2021;10(15):3420.

Lee Y, Yu J, Doumouras AG, et al. Intravenous acetaminophen versus placebo in post-bariatric surgery multimodal pain management: a meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Surg. 2019;29(4):1420-1428.

- McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. Br J Clin Pharmacol. 2018 Oct;84(10):2218-2230. doi: 10.1111/bcp.13656. Epub 2018 Jul 20. PMID: 29863746; PMCID: PMC6138494.
- Reith DM. Comment on: "Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen". Clin Pharmacokinet. 2018 Jul;57(7):895-896. doi: 10.1007/s40262-018-0666-1. PMID: 29725998.
- Song K, Melroy MJ, Whipple OC. Optimizing multimodal analgesia with intravenous acetaminophen and opioids in postoperative bariatric patients. Pharmacotherapy. 2014;34(S1).
- van Rongen A, Väitalo PAJ, Knibbe CAJ. Author's Reply to Reith: "Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen". Clin Pharmacokinet. 2018 Jul;57(7):897-899. doi: 10.1007/s40262-018-0665-2. PMID: 29736840.
- van Rongen A, Väitalo PAJ, Peeters MYM, et al. Morbidly obese patients exhibit increased cyp2e1-mediated oxidation of acetaminophen. Clin Pharmacokinet. 2016;55(7):833-847.
- Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten Paracetamol. Accessed on 15-01-2024: <https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=PARACETAMOL+FRES+KABI+INFLST+10MG%2FML+FLACON+100ML&id=1590fde83958126b59c0090126a0c8f6>
<https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=PARACETAMOL+SANIAS+TABLET+500MG&id=403a1574c83ad09040754f88ae6bf18b>

Dipyrone (metamizol) bij postoperatieve pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Dipyrone (metamizol)

Aanbeveling

Dipyrone is een goed alternatief voor NSAID's en aan te bevelen bij patiënten met een relatieve of absolute contra-indicatie voor NSAID's. Doseringadvies bij volwassenen: viermaal daags 1 gram intraveneus.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat angst voor agranulocytose als bijwerking van dipyrone ertoe heeft geleid dat dit middel van de markt werd gehaald in Nederland (Koster et al., 2012). De gerapporteerde incidenties van agranulocytose door dipyrone verschillen sterk in de verschillende studies (Shapiro; Ibanez; Maj; Hedenmalm). Echter, er zijn geen aanwijzingen dat agranulocytose een contra-indicatie is voor gebruik van dipyrone. De mortaliteit als gevolg van ernstige bijwerkingen door dipyrone lijkt niet te verschillen ten opzichte van die van paracetamol en ligt lager dan die van diclofenac (Andrade).

Wetenschappelijke onderbouwing

Een meta-analyse, door Edwards et al., (2010), onderzocht het effect van eenmalige toediening van zowel oraal, intraveneus, intramusculair als rectaal dipyrone op pijnintensiteitscores bij matige tot ernstige postoperatieve pijn (n = 433). 15 Studies testten voornamelijk 500 mg oraal dipyrone, 2,5 g intraveneus dipyrone en 2,5 gram intramusculaire dipyrone. Slechts 60 patiënten kregen andere doseringen. In alle studies kregen de controle patiënten andere pijnmedicatie, acht studies onderzochten het effect in vergelijking met placebo. Meer dan 70% van de patiënten in de dipyrongroep had een 50% reductie van de pijnintensiteit met 500 mg oraal dipyrone in vergelijking met 30% in de placebogroep met een NNT van 2.4 en er was minder rescue-medicatie nodig in de dipyrongroep. Het effect van 500 mg oraal dipyrone was vergelijkbaar met het effect van 2,5 gram dipyrone intraveneus en 100 mg intraveneus tramadol. Er werden geen ernstige bijwerkingen beschreven. De methodologische kwaliteit van de meeste studies was echter matig. De randomisatie of blinderingscriteria waren in veel gevallen niet beschreven en de grootte van de behandelingsgroepen in de meeste studies was klein. Bijwerkingen werden slecht beschreven en er was geen informatie of de data van pijnintensiteitscores verzameld zijn voor of na rescue-medicatie. De power van de meta-analyse was bovendien te laag om conclusies te trekken over de veiligheid van dipyrone.

Korkmaz Dilmen et al., (2010) vond een gereduceerde VAS-score voor dipyrone ten opzichte van placebo en een vergelijkbaar effect van dipyrone en paracetamol bij lumbale hernia chirurgie. De incidentie van misselijkheid, braken, het geven van anti-emetische rescue-medicatie, pruritis en de ademhalingsfrequentie waren vergelijkbaar met placebo.

De orale toedieningvorm van dipyrone is in Nederland niet geregistreerd. In dat perspectief lijkt het verstandig om het gebruik hiervan te documenteren.

Onderbouwing

Achtergrond

Dipyron is een anti-pyretisch analgeticum en behoort tot de chemische groep van de phenazonen (phenylpyrazolonen). Het exacte werkingsmechanisme van dipyron is onduidelijk. Dipyron is in Nederland geregistreerd als intraveneus preparaat; er is in Nederland geen metamizol voor orale toediening geregistreerd.

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 1	Dipyron is een effectief analgeticum bij milde tot matige postoperatieve pijn, bijwerkingen zijn zeldzamer dan bij de NSAID'S. <i>Bronnen (Andrade et al., 1998; Edwards et al., 2010; Korkmaz Dilmen et al., 2010)</i>

Samenvatting literatuur

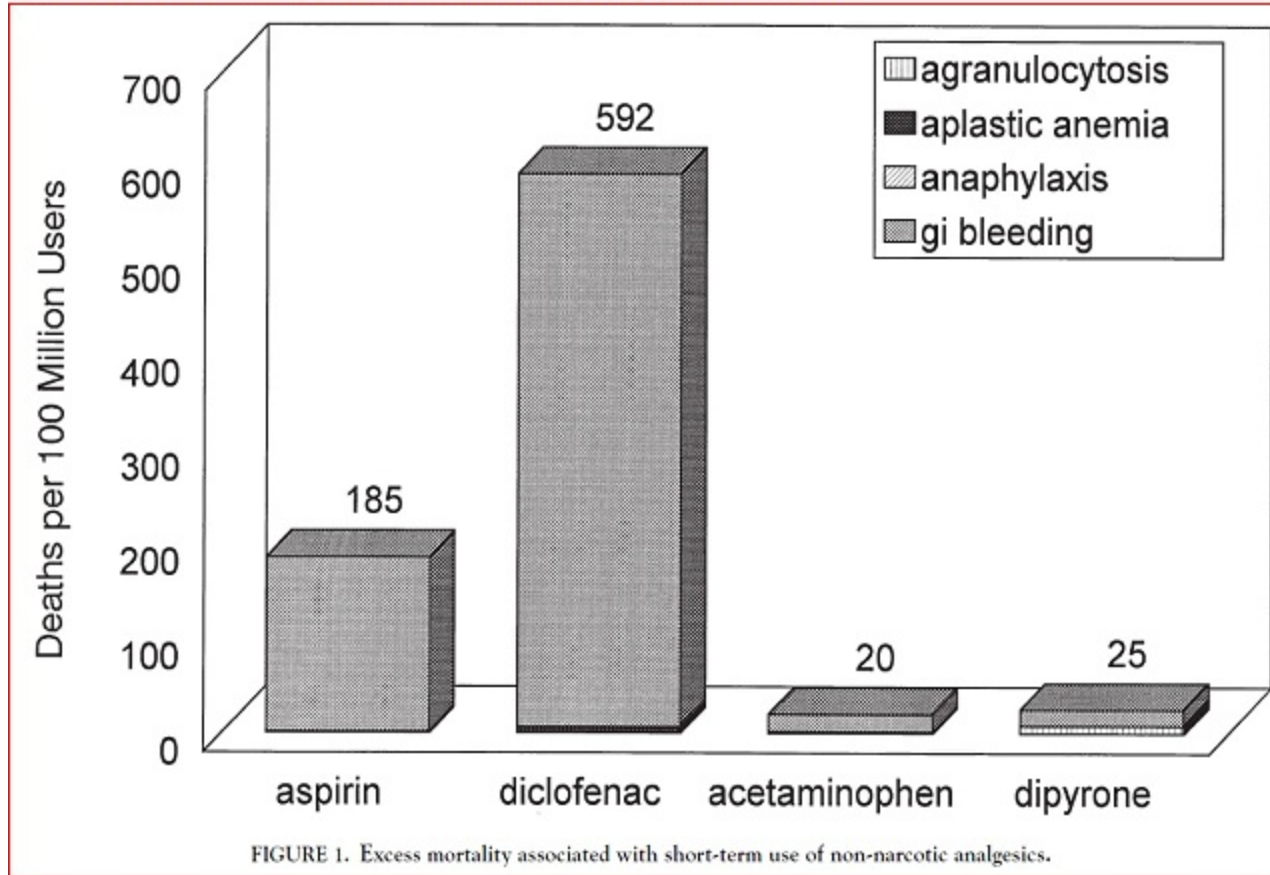
Bijwerkingen

Dipyron lijkt niet gepaard te gaan met de gastro-intestinale en renale bijwerkingen van andere NSAID's (Laporte et al., 1991). Het snel parenteraal toedienen van dipyron kan in zeldzame gevallen gepaard gaan met hypotensie (Hoigne et al., 1986).

De meest bediscussieerde bijwerking van dipyron is echter het risico op agranulocytose wat er toe geleid heeft dat dit middel van de markt is gehaald in diverse landen waaronder Nederland (Sadusk, 1965; Koster et al., 2012). De zorgen waren gebaseerd op twee studies (Discombe, 1952; Huguley, 1964) die een incidentie vonden voor agranulocytose van 0.79-0.86% met een mortaliteit van 0,57%. Een vervolgstudie (Kelly et al., 1991) vond een incidentiestijging van één geval per één miljoen dipyron gebruikers met een groter regionale variabiliteit die bevestigd werd in andere studies (Shapiro et al., 1999; Ibanez et al., 2005; Maj et al., 2004). Een Zweedse studie (Hedenmalm et al., 2002) vond een hoge incidentie van 700 per één miljoen gebruikers na registratie van het middel in Zweden. Een Spaanse case-control studie (Ibanez et al., 2005) vond echter 0,56 gevallen van dipyron geïnduceerd agranulocytose per één miljoen inwoners met een lager risico op agranulocytose als dipyron kortdurend wordt gebruikt in lage doseringen van één tot twee gram/dag. Een Poolse studie (Maj et al., 2004) vond geen gevallen van dipyron geïnduceerde agranulocytose bij een gebruik van 110 miljoen tabletten dipyron per jaar in Polen. Mogelijk speelt genetische variatie een rol bij de regionale verschillen in de incidentie van agranulocytose.

Het risico op agranulocytose door dipyron moet geplaatst worden in de context van de risico's op bijwerkingen van andere analgetica. Een meta-analyse door Andrade et al., (1998) vond een toegenomen mortaliteit door serieuze bijwerkingen van 185 per 100 miljoen gebruikers voor aspirine en 592 per 100 miljoen gebruikers voor diclofenac; voor paracetamol en dipyron waren de getallen 20 en 25 per 100 miljoen gebruikers.

Figuur 6.4 Mortaliteit door het gebruik van niet-opioïde analgetica (Andrade et al., 1998).



Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Non-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) bij postoperatieve pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Non-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

Aanbeveling

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

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 werkgroep is van mening dat bij gebruik van klassieke NSAID's bij patiënten met risico op gastrointestinale bijwerkingen een protonpompremmer moet worden toegevoegd.

Het risico op renale en cardiovasculaire bijwerkingen van Cox-2 remmers is vergelijkbaar met die van niet specifieke NSAID's. Het gebruik van Cox-2 specifieke remmers heeft in een populatie met risico op renaal- of hartfalen geen voordeel ten opzichte van de niet specifieke NSAID's.

Cox-2 specifieke remmers hebben bij postoperatieve pijnstilling een vergelijkbaar analgetisch effect ten opzichte van traditionele NSAID's. Ze geven minder gastro-intestinale bijwerkingen en hebben minder effecten op de bloedstolling dan traditionele NSAID's. CeleCoxib, pareCoxib en etoriCoxib kunnen worden overwogen bij patiënten met verhoogde kans op gastro-intestinale bijwerkingen, bij operaties die gepaard gaan met een verhoogd bloedverlies of bij patiënten met NSAID sensitief astma.

Overwegingen

De potentiële hepatotoxiciteit van NSAID's leidt niet tot klinisch relevante effecten (Rubenstein et al., 2004).

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. Voor informatie over NSAID gebruik en neuraxiale blokkade verwijzen wij naar de richtlijn de 'Antistolling en Neuraxisblokkade', NVA, 2004.

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 comedicaatie met bijvoorbeeld corticosteroïden. Indien het lage risico op gastro-

intestinale bijwerkingen dat wordt gezien bij ibuprofen (en bij diclofenac en naproxen) alleen veroorzaakt zou worden door de gebruikte doseringen, is dit geen werkelijk voordeel. Echter, de relatieve risico's uit de meta-analyses zijn berekend uit de dagelijkse praktijk wereldwijd (Henry et al., 1996; MacDonald et al., 1997; Garcia Rodrieuez et al., 1998; Richy et al., 2004; Lewis et al., 2002). 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.

Er zijn diverse mogelijkheden om de kans op gastro-intestinale bijwerkingen te verkleinen: toevoegen van een protonpompremmer, H2-receptorblokker of misoprostol, of kiezen voor een Cox-2 selectief of preferent middel. Graag verwijzen wij hiervoor naar de CBO richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'.

PareCoxib, etoriCoxib en celeCoxib zijn in Nederland niet geregistreerd voor acute postoperatieve pijnstilling. Er is wel wijdverbreid sprake van off-label use voor deze indicatie.

CeleCoxib bezit 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 ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende sulfonamide-overgevoeligheid (Toenders et al., 2001). Voor het aspect gastro-intestinale bijwerkingen verwijzen wij naar de CBO-richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Plaats van niet specifieke NSAID's in de pijnbehandeling

Niveau 1	Dexibuprofen, dexketoprofen, ketoprofen, diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen en piroxicam zijn effectieve analgetica postoperatief. <i>Bronnen (A1 Moore et al., 2009b en 2011; Barden et al., 2009; Derry et al., 2009a, 2009b en 2009c; Sultan et al., 2009; Edwards et al., 2000a)</i>

Gastrointestinale bijwerkingen

Niveau 1	Ibuprofen blijkt het laagste relatieve risico op gastro-intestinale bijwerkingen te hebben, gevolgd door diclofenac en naproxen. <i>Bronnen (A1 Henry et al., 1996; MacDonald et al., 1997; Garcia Rodriguez et al., 1998; Lewis et al., 2002; Richy et al., 2004)</i>

Trombo-embolische bijwerkingen

Niveau 1	Diclofenac en hoge dosering ibuprofen gaan gepaard met een toegenomen risico op trombotische complicaties bij chronisch gebruikt bij onder andere reumatische patiënten. Dit effect is niet aangetoond voor naproxen, piroxicam en lage dosering ibuprofen. <i>Bronnen (A1 Kearney et al., 2006; McGettigan et al., 2006)</i>

Hematologische bijwerkingen

Niveau 1	Het is aannemelijk dat NSAID's de bloedingstijd verlengen. Enkele studies hebben een toegenomen peroperatief bloedverlies aangetoond, andere slaagden daar niet in. Het is onduidelijk of verlenging van de bloedingstijd klinisch relevant is. <i>Bronnen (A1 Power et al., 1990a en 1990b; Elkahim et al., 2000; Harley et al., 1998; Blaicher et al., 2004a en 2004b; Gunter et al., 1995; Gabbott et al., 1997; Nielsen et al., 2000; Ferraris et al., 2002; Hegi et al., 2004; Moiniche et al., 2003; Cardwell et al., 2005; O'Hanlon et al., 1996; Rapanos et al., 1999)</i>

Hepatorenale bijwerkingen

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>Bronnen (A1 Lee et al., 2007)</i>

Cardiale bijwerkingen

Niveau 1	Er zijn aanwijzingen dat het risico op een ziekenhuisopname voor hartfalen wordt verhoogd door gebruik van NSAID's in de voorafgaande periode met name bij oudere patiënten en patiënten met bestaand hartfalen. <i>Bronnen (A1 Page et al., 2000; Scott et al., 2008; Gislason et al., 2009)</i>
Niveau 1	Bij patiënten met verminderde linkerkamerfunctie kunnen NSAID's congestief hartfalen uitlokken of verergeren. <i>Bronnen (A1 Feenstra et al., 1999; Gislason et al., 2008)</i>

Plaats van Cox-2 remmers

Niveau 1	Het is aangetoond dat pareCoxib, etoriCoxib en celeCoxib effectieve postoperatieve analgetica zijn. <i>Bronnen (A1 Lloyd et al., 2009; Derry et al., 2008; Clarke et al., 2009c)</i>

Gastro-intestinale bijwerkingen

Niveau 1	Het is aangetoond dat COX-2 remmers minder gastro-intestinale toxiciteit vertonen dan klassieke NSAID's. <i>Bronnen (A2 Bombardier et al., 2000; Silverstein et al., 2000; Schnitzer et al., 2004; Singh et al., 2006)</i>

Niveau 1	Het is aangetoond dat Cox-2 specifieke NSAID's in combinatie met een protonpompremmer de meest veilige combinatie lijken in het voorkomen van gastro-intestinale complicaties bij zowel risico- als niet-risicopatiënten, wanneer NSAID's langdurig worden voorgeschreven. <i>Bronnen (A2 Chan et al., 2002, 2007 en 2010b)</i>

Niveau 1	Indien patiënten een indicatie hebben tot cardiovasculaire protectie met aspirine zijn Cox-2 specifieke NSAID's te prefereren. <i>Bronnen (A1 Schnitzer et al., 2004; Rostom et al., 2007; Strand 2007)</i>

Myocardiale infarctering en cerebrovasculaire accidenten

Niveau 2	Het gebruik van Cox-2 specifieke NSAID's in de postoperatieve situatie gaat gepaard met protrombotische risico's. <i>Bronnen (A1 Nussmeier et al., 2005)</i>

Overige bijwerkingen

Niveau 3	Cox-2 specifieke remmers lijken geen voordeel te hebben t.o.v. klassieke NSAID's op behoud van de nierfunctie of het ontstaan van hartfalen. Er zijn aanwijzingen dat na toediening van Cox-2 selectieve NSAID's minder postoperatief bloedverlies optreedt dan na klassieke NSAID's. Ook bieden ze mogelijk voordelen bij patiënten met aspirine of NSAID sensitief astma. <i>Bronnen (Lee et al., 2007; Braden et al., 2004; Scott et al., 2008; Blaicheret al., 2004a en 2004b; Weber et al., 2003; Hegi et al., 2004; Zimmel, 2006; Huang et al., 2008)</i>

Vergelijking van het effect en de bijwerkingen van Cox-2 specifieke en niet-specifieke NSAID's bij acute postoperatieve pijn

Niveau 2	Er lijkt geen verschil te zijn in de postoperatieve pijnscores of de hoeveelheid postoperatief gebruikte rescue-medicatie tussen traditionele en Cox-2 specifieke NSAID's gebruikt voor postoperatieve pijnstilling <i>Bronnen (A1 Maund et al., 2011; Romsing et al., 2004)</i>

Samenvatting literatuur

Niet specifieke NSAID's

Plaats van niet specifieke NSAID's in de pijnbehandeling

Het werkingsmechanisme van de NSAID's is nog niet volledig bekend. Ze remmen het enzym cyclo-oxygenase (Cox) waardoor de prostaglandinesynthese wordt onderdrukt. Cox kent tenminste 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 trombocytenaggregatie. 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 (Ong et al., 2007).

Van alle in Nederland beschikbare NSAID's zijn meta-analyses beschikbaar naar hun effect op postoperatieve pijn bij volwassenen volgens de methode van Moore (2006) (Barden et al., 2009; Moore et al., 2009a, 2009b, 2009c, 2009d en 2009e; Edwards et al., 2000a en 2000b; Sultan et al., 2009; Derry et al., 2009a, 2009b en 2009 c; Mason et al., 2004). Op grond van deze meta-analyses kunnen dexibuprofen, dexketoprofen, ketoprofen, diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen en piroxicamgebruikt worden voor postoperatieve pijnstilling bij volwassenen. Tabel 6.5 geeft een overzicht van hun relatieve werkzaamheid.

Tabel 6.5 Vergelijkende effectiviteit van een aantal NSAID's

Uitkomstmaat	RB	NNT	aantal patiënten	literatuur
piroxicam 40 mg vs placebo	3.0 (1.3-7.2)	1.9 (1.2-4.3)	15	Edwards (2004)
piroxicam 20 mg vs placebo	2.5 (1.8-3.3)	2.7 (2.1-3.8)	141	Edwards (2004)
Ketoprofen 12,5-100mg vs placebo		2.4 - 3.3	968/520	Barden (2009)
Flurbiprofen 100mg vs placebo		2.5 (2.0-3.1)	416	Sultan (2009)
Diclofenac 25-100mg vs placebo		2.5 (onbekend)	1512	Derry (2009)
ibuprofen 400 mg vs placebo		2.5 (2.4-2.6)	6475	Derry (2009)
ibuprofen 200 mg vs placebo		2.7 (2.5-3.0)	2690	Derry (2009)
Flurbiprofen 50mg vs placebo		2.7 (2.3-3.3)	692	Sultan (2009)
Naproxen 500mg vs placebo		2.7 (2.3-3.2)	1509	Derry (2009)
Dexibuprofen 200/400 mg vs placebo		onbekend		Moore (2009)
Dexketoprofen 10-25 mg vs placebo		3.2 - 3.6	681/289	Barden (2009)

Gastro-intestinale bijwerkingen

Er zijn een aantal risicofactoren geïdentificeerd voor ernstige gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van klassieke NSAID's: leeftijd >65 jaar, voorgeschiedenis met ulcusziekte, gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en aspirine of antistolling (Wolfe et al., 1999) waarbij leeftijd en eerdere ulcusziekte de belangrijkste voorspellers zijn (Hernandez-Diaz et al., 2000).

Alle NSAID's inhiberen in verschillende mate COX-1 wat resulteert in een toegenomen risico op gastro-intestinale ulcera met als risico: bloedingen, perforaties en obstructies (Garcia Rodriguez et al., 1994; Gabriel et al., 1991; Langman et al., 1994).

Diverse studies en meta-analyses (Henry et al., 1996; MacDonald et al., 1997; Garcia Rodriguez et al., 1998; Richy et al., 2004; Lewis et al., 2002) tonen aan dat bepaalde klassieke NSAID'S een hoger risico hebben op gastro-intestinale complicaties dan andere klassieke NSAID's.

In grote gerandomiseerde trials (Yeomans et al., 1998; Hawkey et al., 1998) is aangetoond dat co-therapie met protonpompremmers de genezing van ulcera bij patiënten die NSAID's gebruiken verbetert. Bij patiënten die at risk zijn voor ulcusontwikkeling, werken protonpompremmers preventief voor ulcusontwikkeling met complicaties bij chronisch gebruik van klassieke NSAID's (Scheiman et al., 2006; Rahme et al., 2007). Tevens leidt het gebruik van een protonpompremmer bij chronisch gebruik van NSAID's tot een lager risico op gastro-intestinale complicaties (Lanas et al., 2006; Spiegel et al., 2006). Ook misoprostol geeft een reductie van het relatieve risico op gastro-intestinale complicaties bij chronisch NSAID gebruik (Silverstein et al., 1995). Tevens verlaagt misoprostol het risico op gastro-intestinale complicaties bij patiënten die chronisch NSAID's gebruiken die een voorgeschiedenis hebben van ulceraties (Silverstein; Graham et al., 2002). De waarde van protonpompremmers en misoprostol bij gebruik van klassieke NSAID's voor postoperatieve pijnstilling is niet onderzocht.

Patiënten die coumarines (Battistella et al., 2005) of corticosteroïden (Nielsen et al., 2001) gebruiken hebben een hoger risico op gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van NSAID's.

Advies: Voor het gebruik van protonpompremmers en misoprostol bij NSAID's verwijzen wij naar de CBO richtlijn: NSAID-gebruik en preventie van maagschade.

Trombo-embolische bijwerkingen

Diverse meta-analyses laten zien dat sommige klassieke NSAID'S bij langdurig gebruik zijn geassocieerd met een verhoogd risico op vasculaire trombotische complicaties. Een meta-analyses door Kearney et al., (2006) kwantificeerde het relatieve risico op vasculaire events in vergelijking met placebo voor diclofenac op 1.63, voor hoge dosis ibuprofen op 1,51 en 0.92 voor naproxen (Kearney et al., 2006; McGettigan et al., 2006). Een meta-analyse door McGettigan gaf ook een verhoogd risico op vasculaire occlusie in vergelijking met placebo van 1,40 voor diclofenac. Voor naproxen, piroxicam en ibuprofen was dat 0.97, 1,06 en 1,07 en niet of nauwelijks verhoogd.

Ook reduceert het gebruik van bepaalde NSAID's naast aspirine het cardioprotectieve effect van aspirine (Kurth et al., 2003). Dit effect is met name aangetoond voor ibuprofen, maar bijvoorbeeld niet voor diclofenac (Catella-Lawson et al., 2001; MacDonald et al., 2003). Het effect op trombotische complicaties van klassieke NSAID's bij kortdurend gebruik voor postoperatieve pijnbehandeling is niet goed onderzocht.

Hematologische bijwerkingen

NSAID's verlengen de bloedingstijd. Power et al., (1990a) toonden dit aan voor diclofenac intramusculair, Elkahim et al., (2000) voor tenoxicam intraveneus bij zwangeren en Harley et al., (1998) voor ibuprofen oraal bij kinderen. Zij gebruikten hierbij veelal een verouderde onbetrouwbaar geachte bepalingmethode. Ook

wanneer moderne bepalingsmethoden worden gebruikt hebben aspirine, diclofenac en lornoxicam al een significant effect op de in vitro bloedingstijd bij gezonde volwassenen (Blaicher et al., 2004a en 2004b). NSAID's kunnen ook een toename van het aantal bloedingen en/of het bloedverlies veroorzaken. Gunter et al., (1995) toonden dit aan voor ketorolac intramusculair bij kinderen, Harley voor ibuprofen oraal bij kinderen, Gabbott et al., (1997) voor ketorolac intramusculair na abdominale hysterectomie, Nielsen et al., (2000) en Ferraris et al., (2002) voor acetylsalicylzuur na transurethrale resectie van de prostaat en CABG chirurgie en Hegi et al., (2004) voor diclofenac oraal tijdens vaginale hysterectomy/borstchirurgie in vergelijking met placebo na één dosis rofecoxib. Een meta-analyse door Moiniche et al., (2003) toonde een toegenomen bloedingrisico aan na tonsillectomie verbonden aan het gebruik van NSAID's. Een meta-analyse door Cardwel et al., (2005) vond echter geen aanwijzingen voor een verhoogd bloedingrisico bij gebruik van NSAID's bij tonsillectomie bij kinderen. De huidige ZATT richtlijn bevestigt deze controverse en stelt dat paracetamol alleen afdoende pijnstilling geeft na tonsillectomie. Ook zijn er veel andere studies te vinden die geen verhoogd risico op bloedingen beschrijven na gebruik van NSAID's (O'Hanlon et al., 1996; Power et al., 1990b; Rapanos et al., 1999).

Hepatonerale bijwerkingen

Lee et al., (2007) voerden een meta-analyse uit (23 onderzoeken met totaal 1459 patiënten) naar het effect van NSAID's op de postoperatieve nierfunctie bij volwassenen. NSAID's verminderden de creatinineklaring met 16 ml/min en de kaliumexcretie met 38 mmol/dag in vergelijking met placebo op de eerste postoperatieve dag. Er was geen verschil in serum kreatininespiegel op de eerste postoperatieve dag of urinevolume in de vroege postoperatieve periode in vergelijking met placebo. Ook was er geen verschil in serum kreatinine in de vroege postoperatieve periode tussen de bestudeerde NSAID's onderling en er werden geen cases beschreven die postoperatief dialyse nodig hadden. Lee concludeert dat NSAID's een klinisch onbelangrijke voorbijgaande vermindering van de nierfunctie veroorzaken in de vroege postoperatieve periode bij patiënten met een normale preoperatieve nierfunctie. NSAID's zouden niet onthouden moeten worden aan volwassenen met normale preoperatieve nierfunctie vanwege de zorgen om postoperatieve nierschade. Ook bij langer durend gebruik is in een grote cohortstudie (Rexrode et al., 2001) bij meer dan 11.000 patiënten (geen indicaties genoemd) geen toegenomen risico op disfunctioneren van de nier aangetoond.

Echter, patiënten met significante hypotensie en/of hypovolemie, ouderen, diabetici, patiënten met ischemische hartziekten, patiënten met reeds bestaande nierfunctiestoornissen en patiënten met levercirrhose met ascites hebben een toegenomen risico op nierischemie en functionele nierbeschadiging bij gebruik van NSAID's (Cheng et al., 2005; Weir, 2002). Tevens kan het gebruik van NSAID's het nefrotoxische effect van andere medicatie zoals diuretica, ACE-remmers, Angiotensine 2 antagonisten en aminoglycosides versterken (Loboz et al., 2005; Oliveira et al., 2009).

Cardiale bijwerkingen

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 (Feenstra et al., 1999).

Page et al., (2000) 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. 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 tot 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 tot 44.9) voor eerste opname voor hartfalen in vergelijking met 1.6 (0.7 tot 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.

Een meta-analyse door Scott et al., (2008) naar NSAID geïnduceerd hartfalen includeerde zes gerandomiseerde placebo gecontroleerde trials, zes gerandomiseerde gecontroleerde trials die niet specifieke NSAID's vergeleek met Coxibs, vijf case-control studies en vier cohort studies. In de RCT's was NSAID gebruik geassocieerd met een toegenomen risico op hartfalen (odds-ratio 2.31) en was het risico gelijk tussen niet-specifieke NSAID's en Coxibs. Het risico op NSAID geïnduceerd hartfalen was zeer klein (40 cases voor NSAID's versus 13 voor controle patiënten op een studiepopulatie van 15778 en 95 cases voor Coxibs en 82 voor niet-specifieke NSAID's op een studiepopulatie van 62954).

Gislason et al., (2009) bestudeerde de associatie tussen NSAID-gebruik en mortaliteit en ziekenhuisopname door een acuut myocardinfarct of hartfalen in een cohort van 107092 patiënten met hartfalen. De hazardratio voor mortaliteit was 1.70 voor rofexocib, 1,75 voor celeCoxib, 1,31 voor ibuprofen, 2,08 voor diclofenac, 1,22 voor naproxen en 1,28 voor andere NSAID's. Er was een dosisafhankelijk risico op mortaliteit en ziekenhuisopname door acuut myocardinfarct of hartfalen. De auteurs concludeerden dat NSAID-gebruik bij patiënten met hartfalen een toegenomen risico geeft op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit.

Cox-2 remmers

Plaats van Cox-2 remmers in de pijnbehandeling

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 Cox-2 preferente en selectieve middelen ontwikkeld die sterk selectief zijn ten aanzien van Cox-2.

In Nederland zijn pareCoxib, etoriCoxib en celeCoxib beschikbaar. Deze medicijnen voldeden aan internationaal geaccepteerde criteria voor medicatie registratie. Alleen PareCoxib is als intraveneus preparaat beschikbaar. EtoriCoxib en celeCoxib zijn als oraal preparaat beschikbaar. Voor alle in Nederland beschikbare Cox-2 specifieke remmers zijn meta-analyses beschikbaar naar de effectiviteit bij postoperatieve pijnstilling (Lloyd et al., 2009; Derry et al., 2008; Clarke et al., 2009c). Op basis van deze meta-analyses kunnen pareCoxib, etoriCoxib en celeCoxib geadviseerd worden voor gebruik bij postoperatieve pijnstilling.

Bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

Diverse grote Randomised Controlled Trials hebben aangetoond dat COX-2 remmers verminderde gastro-intestinale toxiciteit vertonen in vergelijking met klassieke NSAID's. De VIGOR trial (Bombardier et al., 2000), de CLASS trial (Silverstein et al., 2000), de TARGET trial (Schnitzer et al., 2004) en de Succes-I trial (Singh et al., 2006) geven bewijs voor het verminderde risico op gastro-intestinale complicaties met COX-2 remmers in vergelijking met klassieke NSAID's. Hierbij dient te worden aangemerkt dat de resultaten van sommige van deze trials mogelijk incompleet zijn gerapporteerd en dus mogelijk gebiased zijn.

Bij patiënten met arthritis die een recente ulcusbloeding hadden, was celeCoxib alleen even effectief in het voorkomen van opnieuw een ulcusbloeding als diclofenac in combinatie met een protonpomp remmer in het voorkomen van opnieuw een ulcusbloeding (Chan et al., 2002). Een vervolgstudie (Chan et al., 2007) toonde aan dat celeCoxib in combinatie met een protonpompremmer effectiever was in het voorkomen van opnieuw een bloeding bij risicopatiënten met een ulcusbloeding, dan celeCoxib alleen. Ook bij langdurig gebruik bij patiënten zonder recente ulcusbloeding had celeCoxib een lager risico op gastro-intestinale complicaties dan diclofenac in combinatie met een protonpompremmer (Chan et al., 2010b).

Patiënten die zowel aspirine als Cox-2 remmers gebruiken, hebben een groter risico op ulcuscomplicaties dan patiënten die alleen Cox-2 remmers gebruiken (Rostom et al., 2007). Het gastro-protectieve effect van Cox-2 remmers verdwijnt gedeeltelijk als patiënten aspirine als cardiovasculaire profylaxe gebruiken (Schnitzer). Cox-2 specifieke remmers lijken te prefereren boven niet-selectieve NSAID's bij chronische pijnpatiënten die met een verhoogd cardiovasculair-risico een indicatie hebben tot het gebruik van aspirine (Strand, 2007).

Myocardiale infarctering en cerebrovasculaire accidenten

Het afgelopen decennium is er veel discussie geweest over het risico op myocardiale infarctering en cerebrovasculaire accidenten bij gebruik van Cox-2 specifieke NSAID's. Sommige Cox-2 specifieke remmers, waaronder pareCoxib en celeCoxib, veroorzaakten bij langdurig gebruik een stijging in het risico op myocardiale infarctering en cerebrovasculaire accidenten (Lloyd; Kerr et al., 2007; Baron et al., 2008; Bresalier et al., 2005; Solomon et al., 2005; Mukherjee et al., 2001; Juni et al., 2004). Langdurig gebruik van enteroCoxib ging gepaard met een risico op cardiovasculaire complicaties vergelijkbaar met het verhoogde risico van diclofenac (Cannon et al., 2006). Mede door deze bevindingen werden de Cox-2 specifieke remmers rofeCoxib en valdeCoxib wereldwijd uit de handel genomen. Diverse studies toonden tegenstrijdige resultaten ten aanzien van het risico op cardiovasculaire complicaties bij gebruik van Cox-2 specifieke remmers waarbij zowel een verhoogd (Kearney) als gereduceerd risico (Moore et al., 2007) ten opzichte van niet specifieke NSAID'S werden gevonden. Onafhankelijk van deze bevindingen is zowel bij langdurig gebruik van niet-specifieke NSAID's (Kearney; McGettigan) als bij Cox-2 specifieke remmers (Lloyd; Kerr; Baron; Bresalier; Solomon; Mukherjee; Juni) het risico op (cardio)vasculaire complicaties ten opzichte van placebo verhoogd. Dit effect is ook aangetoond voor Cox-2 specifieke remmers in de postoperatieve periode (Nussmeier et al., 2005).

Overige bijwerkingen

Er zijn geen bewijzen dat selectieve Cox-2 remming minder nadelen heeft voor de nierfunctie dan de traditionele NSAID's (Lee; Braden et al., 2004; Zimmel, 2006). Bovendien veroorzaken Cox-2 specifieke remmers evenveel hartfalen als niet-specifieke NSAID's (Scott).;

Er zijn aanwijzingen dat Cox-2 specifieke NSAID's geen invloed hebben op de trombocyten aggregatiefunctie in vitro (Blaicher, 2004a en 2004b) en hun gebruik gepaard gaat met minder postoperatief bloedverlies dan traditionele NSAID's (Hegi; Zimmel; Weber et al., 2003) en zelfs vergelijkbaar is met placebo (Huang et al., 2008). Het is van belang de combinatie NSAID's en neuraxiale blokkade, in het bijzonder wanneer patiënt low moleculair weight heparine (LMWH) krijgt, kritisch te beschouwen aan de hand van richtlijn 'antistolling en neuraxisblokkade'.

Op basis van de beschikbare literatuur is er onvoldoende aanwijzing om te stellen dat klassieke of Cox-2 specifieke NSAID'S een significant effect hebben op botgenezing (Glassman et al., 1998; Park et al., 2005). Een meta-analyse heeft aangetoond dat Cox-2 specifieke remmers bij patiënten met aspirine of NSAID sensitief astma geen astma uitlokken (West et al., 2003).

Vergelijking van het effect en de bijwerkingen van Cox-2 specifieke en niet-specifieke NSAID's bij acute postoperatieve pijn

Het wetenschappelijk vergelijkend bewijs tussen in Nederland geregistreerde Cox-2 specifieke en niet specifieke NSAID'S bij postoperatieve pijn is zeer beperkt.

Een meta-analyse op zestig studies door Maund et al., (2001) vergeleek het effect van Cox-2 specifieke NSAID's in vergelijking met paracetamol, traditionele NSAID's en placebo op de reductie in morfine-gerelateerde bijwerkingen na complexe chirurgische ingrepen. De primaire uitkomstvariabelen waren de cumulatieve morfineconsumptie in de eerste 24-uur postoperatief en de frequentie van misselijkheid, braken en sedatie. Er was geen verschil tussen Cox-2 remmers, de traditionele NSAID's en paracetamol in het verminderen van morfine-gerelateerde postoperatieve misselijkheid en braken of sedatie. Ook reduceerden alle middelen de morfineconsumptie gedurende de eerste 24-uur postoperatief ten opzichte van placebo, zonder dat er een verschil was tussen de middelen onderling.

Een meta-analyse door Romsing et al., (2004) op 33 gerandomiseerde klinische studies, vergeleek het effect van rofeCoxib, celeCoxib en pareCoxib met traditionele NSAID's op pijnscores en het gebruik van rescue-medicatie bij postoperatieve pijn. RofeCoxib 50 mg en pareCoxib 40 mg gaven een vergelijkbare analgetische efficiëntie als de traditionele NSAID's met een langduriger effect bij tandheelkundige, maar niet bij grotere operaties. CeleCoxib 200 mg en pareCoxib 20 mg gaven minder effectieve pijnstilling dan de traditionele NSAID's.

Nikkane et al (2005) vergeleken het effect van 100 mg ketoprofen en 200 mg celeCoxib pre- en postoperatief toegediend op de pijnscore in rust en na slikken en het gebruik van rescue-medicatie bij 120 volwassen patiënten die een tonsillectomie ondergingen. Het gebruik van rescue-medicatie verschilde niet tussen ketoprofen en celeCoxib. Na ontslag uit het ziekenhuis verdween pijn bij het eten significant sneller en trad ook significant minder nabloeding op in de celeCoxibgroep dan in de ketoprofengroep. Vergelijkbaar vond Weber minder perioperatief bloedverlies na electieve heupchirurgie met meloxicam dan met indomethacine. Een studie door Wong et al., (2010) vond geen verschil in pijn- en sedatiescores, gebruik van morfine rescue-medicatie, de duur van ziekenhuisopname en patiënt tevredenheid, slaapkwaliteit en de gemoedstoestand tussen pareCoxib en ketorolac na een electieve keizersnede onder spinaal anesthesie.

Verantwoording

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Dexamethason

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van het toevoegen van dexamethason aan de multimodale pijnbestrijding bij patiënten die orthopedische of abdominale chirurgie ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg de eenmalige intraveneuze toediening van dexamethason intra-operatief.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van het perioperatief toedienen van dexamethason bij patiënten die orthopedische of abdominale chirurgie ondergingen. Er werden alleen (systematic reviews van) RCT's geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en postoperatief gebruik van opioïden en bijwerkingen waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn op alle tijdstippen (0 tot 4 uur, 4 tot 24 uur na de operatie en 24 uur en later) zijn RCT's geïnccludeerd, voornamelijk afkomstig uit de systematic reviews van Mitchell (2022) en Lex (2021). Er werd geen klinisch relevant effect gezien (GRADE redelijk). Daarom kunnen we met redelijke zekerheid stellen dat er geen overtuigend pijnverlagend effect is van dexamethason na orthopedische en abdominale chirurgie.

Voor postoperatief gebruik van opioïden zijn geen studies geïnccludeerd voor de periode op de verkoever en in de eerste 24 uur na de operatie. Daarom konden we op basis van de literatuur geen conclusies trekken. Voor het gebruik van opioïden in de totale postoperatieve periode kwamen we uit op een lage bewijskracht. Er is afgewaardeerd voor mogelijk risico op bias. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden. Daarom is er waarschijnlijk niet tot nauwelijks verschil in postoperatief gebruik van opioïden bij orthopedische en abdominale chirurgie (GRADE redelijk).

Ondanks het beperkte effect van dexamethason op pijnscores (MCID < 1) en opioïdengebruik, wat overeenkomt met eerdere reviews (De Oliveira 2011, Waldron 2013), wordt er waarde gezien in dexamethason in het kader van een multimodale pijnbehandeling (De Oliveira 2011, Waldron 2013, Mitchell 2022, Lex 2021). Daarbij dient te worden opgemerkt dat dexamethason reeds frequent wordt toegediend in het kader van profylaxe van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) (De Oliveira, 2013), en dat er dus veelal geen extra middel hoeft worden toegediend om de beperkte effecten op pijn en opioïdengebruik te bereiken.

De toegediende dosering dexamethason varieerde van 4 tot 40 mg, waarbij 8 mg ($\approx$ 60 mg prednisolon) het meest frequent werd toegediend. In de huidige search is geen subgroepanalyse verricht naar de relatie tussen de dosering dexamethason en het analgetisch effect. Eerdere onderzoeken geven hierin conflicterende resultaten. De review van De Oliveira (2011) die het effect van dexamethason op postoperatieve pijn en opioïdengebruik onderzocht, vond dat er bij een 'intermediate' (0.11-0.20 mg/kg) en

'high dose' (>0.21 mg/kg) een reductie van het opioïdengebruik was en bij 'low dose' (<0.10 mg/kg) niet. Een daaropvolgende meta-analyse door Waldron (2013) vond geen verschil in pijnscores en opioïdengebruik bij vergelijking van de doseringen 4-5 mg of 8-10 mg. In de geïnccludeerde review van Mitchell (2022) werd gevonden dat er bij abdominale chirurgie er bij 'low dose' (1.25-5 mg) enkel een effect is op pijnscores in rust < 4 uur, bij 'intermediate dose' (6,4-10 mg) voor pijn in rust en bij beweging tot > 24 uur postoperatief, en 'high dose' (11-20mg) geen enkel effect op de pijnscores. Daarentegen vond Lex (2021) voor orthopedische ingrepen dat er bij hogere doses (15-20 mg) een extra vermindering is van pijnscores (en PONV en duur van ziekenhuisopname). Of en welke dosisafhankelijke effecten van dexamethason er zijn op pijn, maar ook op andere uitkomstmaten moeten verder opgehelderd worden.

Gezien het anti-inflammatoire effect en een potentieel effect op glucosewaarde, bestaat er zorg dat toediening van dexamethason het risico op postoperatieve infecties zou verhogen (met name in risicopatiënten). Daarom zijn deze twee bijwerkingen meegenomen in de analyse: glycemische respons en postoperatieve systemische infectie of wondinfectie. Voor glycemische respons werd weinig literatuur gevonden. Door het lage aantal studies met kleine populaties is hier ook afgewaardeerd voor imprecisie. De bewijskracht is redelijk dat dexamethason geen klinisch relevant effect heeft op glycemische respons. Er werden weinig patiënten met infecties gerapporteerd in de literatuur, waardoor er is afgewaardeerd voor imprecisie.

De trial van Cocoran (2021), de review van Toner (2017), Herbst (2020) hebben deze twee bijwerkingen specifiek onderzocht en zijn van waarde om te benoemen. Cocoran (2021) heeft 8725 patiënten welke *niet-cardiale chirurgie* hebben ondergaan, gerandomiseerd in dexamethason 8 mg ($n = 4372$) ofwel placebo ($n = 4353$) en onderzocht of er verschil was in het optreden van postoperatieve wondinfecties of hyperglycemische events (glucose > 10 mmol/L) in patiënten zonder diabetes. Toner heeft een meta-analyse verricht naar het optreden van hyperglycemie, infectie en andere uitkomstmaten na toediening van dexamethason in *niet-cardiale chirurgie*; Herbst (2020) (evenals de geïnccludeerde review van Lex, 2021) heeft dit beoordeeld voor orthopedische chirurgie.

De analyse van Polderman laat een beperkte stijging van glucosewaarden 2 tot 12 uur postoperatief zien na toediening van dexamethason; welke nadien (tot 24 uur postoperatief) verder daalden. Bij patiënten met diabetes was een meer uitgesproken stijging van de glucosewaarde waarneembaar, echter werd dit in slechts 1 RCT beschreven. In de review van Toner en Herbst worden wellicht andere absolute waarden gevonden, maar ondersteunen voorgenoemde bevindingen. Cocoran (2021) vindt geen significant verschil in hyperglycemische events tussen patiënten zonder diabetes die wel of geen dexamethason krijgen toegediend. De klinische relevantie van de transiënte stijging van de glucosewaarden lijkt beperkt, maar kan in specifieke patiëntengroepen van belang zijn.

Er werd geen verschil in postoperatieve infecties gevonden na eenmalige toediening van dexamethason, wat door overige literatuur ook wordt ondersteund (Toner 2017, Herbst, 2020) eveneens niet bij patiënten met diabetes (Cocoran, 2021).

In de genoemde literatuur werd een wisselend effect van dexamethason op de duur van ziekenhuisopname gevonden, wat niet systematisch is meegenomen in de huidige analyse. Bij orthopedische ingrepen werd een kortere duur van ziekenhuisopname gevonden bij patiënten die dexamethason kregen toegediend (Lex,

2021; Herbst, 2020). Voor niet-cardiale chirurgie werd geen verschil gevonden in de duur van ziekenhuisopname (Toner, 2017).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate postoperatieve pijnstilling te hebben, met zo min mogelijk complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om het gebruik van opioïden te beperken. De literatuuranalyse suggereert hoogstens een beperkt effect op pijnscores en opioïdengebruik. Voor toevoeging van dexamethason, dient een afweging te worden gemaakt tegen de potentiële effecten en bijwerkingen. Er treedt een transiënte stijging van de glucosewaarden op, waarvan de klinische relevantie beperkt is. Desalniettemin geeft adequate perioperatieve glucoseregulatie een vermindering van morbiditeit en postoperatieve complicaties (Kang, 2018). Bij patiënten met diabetes zal er dus extra aandacht moeten zijn voor glucoseregulatie, gezien in deze groep een meer uitgesproken stijging van de glucosewaarde kan voorkomen.

In de huidige analyse zijn niet alle effecten op de postoperatieve outcome meegenomen, maar kunnen wel waardevol zijn in de afweging voor wel/niet toedienen van dexamethason. Dexamethason vermindert het risico op PONV bij algehele anesthesie (De Oliveira 2013; Cocoran, 2021). Daarnaast is er mogelijk een verkorting van de duur van ziekenhuisopname bij orthopedische chirurgie (Lex 2021; Herbst 2020). Dexamethason geeft een anti-inflammatoire reactie, waarvan de mate afhankelijk is van de dosering in relatie tot het trauma en specifieke patiëntfactoren. Op welke perioperatieve immuunbalans te sturen is nog geen duidelijk antwoord. Enige onderdrukking is potentieel gunstig, maar te veel onderdrukking wellicht niet. Niet voor alle risicogroepen met een stoornis in het immuunsysteem is onderzocht wat het effect is van eenmalige toediening van dexamethason. Daar ligt een kennishiaat, al is vaak het advies om perioperatief corticosteroïden te suppleren bij een immuunaandoening.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van dexamethason i.v. is nog niet in kaart gebracht. Dexamethason is een goedkoop middel wat al regelmatig wordt toegediend bij anesthesie.

Er lijkt uit de literatuuranalyse dat er niet minder opioïden postoperatief toegediend worden, dus de verwachting is dat het de kosten niet zal verlagen. Of dexamethason effect heeft op de opnameduur in het ziekenhuis is in de huidige literatuuranalyse niet meegenomen, dus of het op deze manier kosten zou kunnen drukken, kan niet gesteld worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Toediening van dexamethason i.v. vraagt geen extra inzet van zorgverleners of materiaal. Het is gebruikelijk om dexamethason toe te dienen in perioperatieve setting en daarom is er geen extra scholing nodig voor het personeel. Het middel is ook overal beschikbaar in Nederlandse klinieken.

Concluderend worden geen problemen voorzien ten aanzien van het toedienen van dexamethason i.v.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ondanks het beperkte effect van dexamethason op pijnscores (MCID < 1) en opioïdengebruik, wordt er waarde gezien in dexamethason in het kader van een multimodale pijnbehandeling. Er treedt een transiënte stijging van de glucosewaarden op, waarvan de klinische relevantie beperkt is, maar waarover bij de

individuele patiënt een afweging moet worden gemaakt of dit wel klinisch relevant kan zijn. Dexamethason geeft geen extra risico op postoperatieve infecties na eenmalige toediening.

Bij overweging van toediening van dexamethason kunnen andere uitkomstmaten relevant zijn, zoals het verminderen van PONV en een potentieel effect op de duur van ziekenhuisopname bij orthopedische ingrepen.

In de literatuuranalyse zijn alleen studies met abdominale en orthopedische chirurgie geïnccludeerd. Gezien de bevindingen, is de werkgroep van mening dat het advies ook op andere typen chirurgie betrekking heeft.

Onderbouwing

Achtergrond

Dexamethason, dat een bekende immuunmodulerende en ontstekingsremmende werking heeft, wordt vaak perioperatief toegediend vanwege het anti-emetische en analgetische effect. Een enkele perioperatieve dosis kan de neuroendocriene stressrespons tegen chirurgie tegengaan en postoperatieve resultaten verbeteren. Echter, dexamethason kan hyperglykemie en immunosuppressie induceren (vooral in specifieke patiëntengroepen), en zo mogelijk de patiëntuitkomst belemmeren. De ontstekingsremmende effecten van dexamethason zijn afhankelijk van de dosering in relatie tot de mate van weefselbeschadiging. Vier mg wordt vaak toegediend voor een anti-emetisch effect en 8 mg voor een extra analgetisch effect.

Orthopedische en buikchirurgie staan bekend om hun risico op matige tot ernstige postoperatieve pijn, en induceren - ondanks het gebruik van minimale invasieve technieken - verschillende mate van weefselbeschadiging.

Daarom rijst de vraag of een enkele (en welke) dosis dexamethason gunstige analgetische effecten heeft bij orthopedische en buikchirurgie, en of er gevolgen zijn voor patiëntuitkomsten.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Moderate GRADE	Perioperative use of dexamethasone likely results in little to no difference in postoperative pain scores at 0 to 4 hours post-surgery, 4 to 24 hours post-surgery and 24 hours or later when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing orthopedic or abdominal surgery. <i>Source: Akbari, 2022; Al-Radeef, 2020; Gasbjerg, 2022; Klag, 2021; Lei, 2020; Lex, 2021; Mitchell, 2022; Nazemroaya, 2022.</i>

Postoperative opioid consumption

No GRADE	No evidence was found regarding the perioperative use of dexamethasone on postoperative opioid consumption in PACU or in 24 hours when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing orthopedic or abdominal surgery. <i>Source: -</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of dexamethasone likely results in little to no difference in opioid consumption in the total postoperative period when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing orthopedic or abdominal surgery. <i>Source: Gasbjerg, 2022; Lei, 2020; Lex, 2021; Mitchell, 2022.</i>

Adverse events

Low GRADE	Perioperative use of dexamethasone may result in little to no difference in postoperative systemic or wound infection when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing orthopedic or abdominal surgery. <i>Source: Polderman, 2019.</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of dexamethasone likely does not increase glycemic response when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing orthopedic or abdominal surgery. <i>Source: Polderman, 2019.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Three systematic reviews and eight RCTs were included in the summary of literature.

Lex (2021) searched the MEDLINE, Embase and Cochrane Library databases systematically until 1 June 2020. RCTs were included evaluating the effect of any corticosteroid (dexamethasone, cortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, betamethasone) administered systemically (either intravenous or oral). A total of 1957 patients were included randomised to a treatment (1144 patients, 58.5%) or control group (813 patients, 41.5%). Nine (52.9%) studies included patients only undergoing total knee arthroplasty (TKA), six (35.3%) only undergoing total hip arthroplasty (THA) and two (11.8%) undergoing either procedure. In the current literature we only included the RCTs that administered dexamethasone intravenously, resulting in 11 included RCTs.

Mitchell (2022) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, CINAHL, the Web of Sciences and trial registries until 28 January 2021. RCTs comparing dexamethasone to another antiemetic or placebo, that reported postoperative pain after abdominal surgery. A total of 52 RCTs were included (N total 5,758). The most common dose of dexamethasone used was 8 mg but ranged from 1.25 to 20 mg. The timing of dexamethasone varied from 2 hours preoperatively to immediately after extubation. The current literature excluded two RCTs since the outcomes were not conform this PICO.

Polderman (2019) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, and the Web of Sciences until 28 February 2017. RCTs were eligible with patients undergoing surgery receiving dexamethasone intravenously compared to patients receiving no treatment, placebo or another antiemetic or analgesic drug. A total of 36 RCTs were included (dexamethasone N = 2,750; control N = 2,640). Six of the included studies used a low dose (4–5 mg) of dexamethasone, 26 included studies used an intermediate dose of dexamethasone (8–10 mg) and 7 groups studied a high dose of dexamethasone (12–20 mg).

As the current meta-analysis focuses on abdominal and orthopedic surgery, not all 36 RCTs included in the quantitative analysis by Polderman (2019) were included. A total of 21 studies were therefore included in the current literature analysis.

In table 1 an overview of study characteristics is provided. More detailed study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Table 1: Overview of the included studies.

Author, year	Intervention		Control	Surgery type	N (I/C)
Systematic reviews					
Lex, 2021	Systemic corticosteroid (i.v., PO)		Placebo or no treatment	TKA or THA	1,144/813
Mitchell, 2022	Dexamethasone i.v.		no treatment, placebo or another antiemetic	Abdominal	5,758 (total)
Polderman, 2019	Dexamethasone i.v.		no treatment, placebo or another antiemetic or analgesic	Various	2,750/2,640
RCTs included from Lex, 2021					
Author, year	Intervention dexamethasone i.v.		Control	Surgery type	N I/C
	Total dose (mg)	Timing			
Backes, 2013	10, 20	Peri, post-24h	Ondansetron	TKA/THA	83/37

Dissanayake 2018	16	Peri, post-24h	Saline	TKA/THA	86/78
Kardash, 2008	40	Peri	Saline	THA	25/25
Kim, 2019	10	Peri	Saline	TKA	136/44
Koh, 2013	10	Peri	Ramosetron	TKA	135/134
Lei, 2017a	20, 30	Peri, post-4h, post-24h	Saline	THA	140/70
Lei, 2017b	20	Peri, post-4h	Saline	THA	55/55
Mathiesen, 2008	8	Peri	Saline	THA	42/38
Tammachote, 2019	0.15 mg/kg	Peri	Saline	TKA	50/50
Xu, 2017	20	Peri	Saline	TKA	54/54
Xu, 2018	20, 40	Peri, post-24h, post-48h	Saline	TKA	121/61
Yu, 2019	20	Peri, post-24h, post-48h	Saline	TKA	45/43

RCTs included from Mitchell, 2022

Author, year	Intervention dexamethasone i.v.		Control	Surgery type	N (total)
	Total dose (mg)	Timing			
Alghanem 2010	8	Intra	Saline or ondansetron	Laparoscopic cholecystectomy	180
Areeruk 2016	8	Intra	Saline	Gynaecological laparotomy via Pfannenstiel incision	49
Badawy 2015	8 + gabapentin	Pre	Saline + gabapentin	Total abdominal hysterectomy	38
Bataille 2016	4 + ondansetron	Intra	Saline	Laparoscopic sleeve gastrectomy	117
Batistaki 2019	5 + ondansetron	Intra	Saline + ondansetron	Laparoscopic cholecystectomy	44

Benevides 2013	8	Intra	Saline	Laparoscopic sleeve gastrectomy	60
Bianchin 2007	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	73
Biligin 2010	8	Pre	Saline or ondansetron or metoclopramide	Total abdominal hysterectomy + bilateral salpingoophorectomy	160
Bisgaard 2003	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	80
Coloma 2002	4	Intra	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	140
Corcoran 2017	4	Intra	Saline	Major laparoscopic gynaecological surgery	31
De Oliveira 2011	0.05 or 0.1 mg/kg	Pre	Saline	Laparoscopic gynaecological surgery	106
Elhakim 2002	2/4/8/16	Pre	Saline or ondansetron	Laparoscopic cholecystectomy	180
Feo 2006	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	101
Fukami 2009	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	80
Gautam 2008	8 (+ ondansetron)	Pre	Ondansetron	Laparoscopic cholecystectomy	142
Hammas 2002	4 + ondansetron + droperidol + metoclopramide	Intra	Saline	Cholecystectomy, Inguinal hernia repair	76
Ionescu 2014	4	Intra	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	42
Jo 2012	8 + ramosetron or saline	Pre	Saline + ramosertron	Laparoscopic cholecystectomy	120
Jokela 2009	5/10/15	Pre	Saline	Laparoscopic hysterectomy +/- oophorectomy	120
Kasagi 2013	8	Pre	Droperidol	Hysterectomy, cystectomy, myomectomy	60
Kassim 2018	0.1 mg/kg + duloxetine	Pre	Saline + duloxetine	Laparoscopic gynaecological surgery for infertility	50

Ko-iam 2015	8 + metoclopramide	Intra	Metoclopramide	Laparoscopic cholecystectomy	100
Kurz 2015	4	Intra	Saline	Colorectal resection	555
Lee 2017	5	Intra	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	380
Lim 2011	8	Intra	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	120
Liu 1998	10	Intra	Saline	Major gynaecological surgery	60
Liu 1999	1.25/2.5/10	Pre	Saline	Abdominal and radical hysterectomy, myomectomy	150
Lopez-Olaondo 1996	8 + ondansetron	Pre	Saline + ondansetron	Major abdominal gynaecological surgery	100
Maddali 2003	8 + ondansetron or metoclopramide	Pre	Saline	Laparoscopic gynaecological surgery	120
Mathiesen 2009	8 + paracetamol + pregabalin	Pre	Saline + paracetamol + pregabalin	Abdominal hysterectomy +/- salpingoophorectomy	76
McKenzie 1997	20 + ondansetron	Intra	Saline + ondansetron	Abdominal or vaginal hysterectomy, laparotomy, anterior and posterior repair	80
Murphy 2011	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	115
Murphy 2014	4/8	Intra	Saline	Laparoscopic or open hysterectomy	195
Nesek-Adam 2007	8 (+ metoclopramide)	Intra	Saline (+ metoclopramide)	Laparoscopic cholecystectomy	160
Pan 2008	8 + ondansetron	Intra	Saline + ondansetron	Laparoscopic gynaecological surgery	60
Pauls 2015	8	Pre	Saline	Major vaginal reconstructive surgery	63
Regasa 2020	8 + saline/ metoclopramide	Intra	Metoclopramide	Major gynaecological surgery	96
Rothenberg 1998	0.17 mg/kg	Intra	Droperidol	Laparoscopic gynaecological surgery	95

Ryu 2013	8 + ramosetron	Intra	Saline + ramosetron	Laparoscopic cholecystectomy	72
Sanchez-Ledesma 2002	8 + droperidol/ondansetron	Intra	Saline + droperidol + ondansetron	Hysterectomy, myomectomy/adnexectomy, oncological gynaecological reduction	90
Sanchez-Rodriguez 2010	8	Pre	Placebo	Laparoscopic cholecystectomy	210
Sistla 2009	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	70
Thangaswamy 2010	4/8	Pre	Saline	Total laparoscopic hysterectomy	55
Tolver 2012	8	Pre	Saline	Transabdominal preperitoneal groin repair	73
Viriyaroj 2015	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	80
Wang 1999	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	78
Wang 2000	10	Pre or post	Saline	Total abdominal hysterectomy	120
Wu 2009	5	Pre	Saline	Anorectal surgery	60
Yukse 2003	8	Pre	Saline or ondansetron	Laparoscopic gynaecological surgery	60

RCTs included from Polderman, 2019

Author, year	Intervention		Control	Surgery type	N (I/C)
	Total dose (mg)	Timing			
Bjornholdt, 2014	8	Pre	Placebo	Ambulatory acromioclavicular joint resection or arthroscopic subacromial decompression repair	32/37
Choi, 2013	16 + pregabalin	Pre	Placebo + pregabalin	Lumbar laminectomy	40/40
Cowie, 2010	8 + Tropisetron	Pre	Saline + tropisetron	Laparoscopic cholecystectomy	7/7

DREAMS trial collaborators	8	Intra	Standard care	Open or laparoscopic bowel surgery for malignant or benign pathology	674/676
Kawanishi, 2014	4 + intrascalene block		Intrascalene block	Shoulder arthroscopy	10/12
Kirdak, 2008	8	Pre	Saline	Colonic surgery	14/13
Kleif, 2017	8	Pre	Saline	Laparoscopy for suspected appendicitis	59/57
Nazar, 2009	4/8	Pre	Saline	Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery	15/15
Nielsen, 2015	16	Pre	Saline	1- to 2-level lumbar discectomy	77/76
Schietroma, 2010	8	Pre	Saline	Laparoscopic Nissen fundoplication	41/41
Wakasugi, 2015	8	Pre	Saline	Laparoscopic cholecystectomy	136/134
Wang, 2009	10		Saline	Various	10/10
Zargar-Shostari, 2009	8	Pre	Saline	Open colonic resection	29/31
Additional RCTs					
Author, year	Intervention		Control	Surgery type	N (I/C)
Akbari, 2022	1) fentanyl 10 mcg/mL + dexamethasone 8 mg isotonic saline 2) fentanyl 10 mcg/mL + dexamethasone 16 mg + isotonic saline		fentanyl 10 mcg/mL + isotonic saline	Lower orthopedic spinal anesthesia surgeries	34/34/34
Al-Radeef, 2020	8 mg dexamethasone i.v. 30 min before induction		saline	Laparoscopic cholecystectomy or open appendectomy	24/24
Chan, 2020	1) 8 mg dexamethasone before induction 2) 16 mg dexamethasone before induction		saline	TKA	46/45/45

Gasbjerg, 2022	1) dexamethasone i.v. (24 mg) + saline preoperatively and after 24 hours 2) dexamethasone i.v. (24 mg) both preoperatively and after 24 hours	saline	TKA	161/162/162
Klag, 2021	10 mg dexamethasone i.v. within 90 minutes of surgery	No intervention	RTSA or TSA	46/46
Nazemroaya 2022	8 mg of i.v. dexamethasone and 2 cc of IP saline (after last clamp insertion and before laparoscopic trocar withdrawal)	saline	Laparoscopic cholecystectomy	29/28
Lei, 2020	1) one dose of 20 mg dexamethasone i.v. before induction and one dose of saline 24 hours later; 2) one dose of 10 mg dexamethasone i.v. before induction and another dose of 10 mg dexamethasone i.v. 24 hours later	saline before induction and 24 hours later	THA	55/55/55
Lei, 2022	1) 20 mg i.v. dexamethasone before induction + one dose of saline 24 h after TKA 2) one dose of 10-mg i.v. dexamethasone before induction + one dose of 10 mg i.v. dexamethasone 24 h after TKA	saline	TKA	68/68/68

IP: intraperitoneal, i.v.: intravenous, saline: normal saline, PO: per os, (R)TSA: (Reverse) Total Shoulder Arthroplasty, THA: Total Hip Arthroplasty TKA: Total Knee Arthroplasty

Results

If applicable, means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005). Pain scores on a 100-point scale were divided by 10 if the data could be pooled.

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at 0 to 4 hour post-surgery

A total of 31 RCTs reported postoperative pain at 0 to 4 hours post-surgery. The results are presented in figure 1. A mean difference (MD) of -0.52 (95% CI -0.70, -0.34) was found in favour of dexamethasone. This difference was considered not clinically relevant.

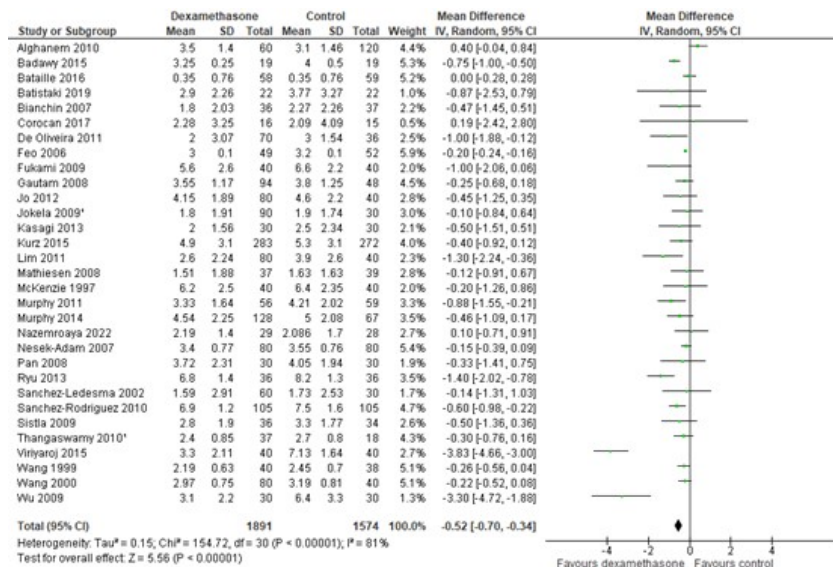


Figure 1. Postoperative pain at 0 to 4 hours

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

1.2 Postoperative pain at 4 to 24 hours

A total of 33 RCTs reported postoperative pain at 4 to 24 hours post-surgery. The results are presented in figure 2. A MD of -0.34 (95% CI -0.48, -0.19) was found in favour of dexamethasone. This difference was considered not clinically relevant.

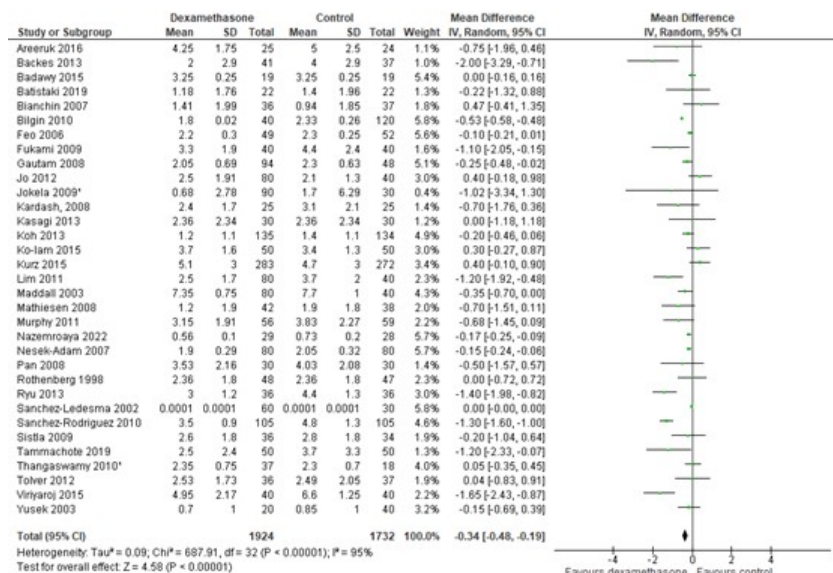


Figure 2. Postoperative pain at 4 to 24 hours

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

In addition to the pooled results, four RCTs reported postoperative pain at 4 to 24 hours post-surgery.

Akbari (2022) presented postoperative pain (VAS score 0-10) in figures as mean $\pm$ SEM

At 6 hours post-surgery, intervention group 1 (8 mg) had a pain score of approximately 3.4, group 2 (16 mg) of approximately 2.2 and the control group approximately 3.4. A clinically relevant difference was found in favour of the high-dose group.

At 12 hours post-surgery, intervention group 1 (8 mg) had a pain score of approximately 2.5, group 2 (16 mg) of approximately 1.6 and the control group approximately 3.0. Only high-dose compared to control led to a clinically relevant difference in favour of high-dose dexamethasone.

Klag (2021) reported postoperative pain (VAS 0-10) in figures.

At 12 to 16 hours post-surgery, the dexamethasone group had a pain score of approximately 3 and the control group of approximately 6.

At 20 to 24 hours post-surgery, the dexamethasone group had a pain score of approximately 3 and the control group of approximately 5.

At both time points, a clinically relevant difference was found in favour of dexamethasone.

Lei (2020) reported postoperative pain for 3 groups. In intervention group 1 (preoperative dexamethasone) the mean pain score was 2.20 (SD 0.52), in intervention group 2 (pre- and postoperative dexamethasone) 2.36 (SD 0.62) and in the control group 2.64 (SD 0.49). There were no clinically relevant differences between groups.

Lei (2022) reported pain scores at rest presented in figures on POD1. Intervention group 1 (20 mg pre-op) had a pain score of approximately 2.1, group 2 (10 mg pre-op + 10 mg post-op) had a pain score of approximately 2.2 and the control group approximately 2.6. Again, there were no clinically relevant differences between groups.

1.3 Postoperative pain at 24 hours or later

A total of 23 RCTs reported postoperative pain at 4 to 24 hours post-surgery. The results are presented in figure 3. A MD of -0.39 (95% CI -0.67, -0.12) was found in favour of dexamethasone. This difference was considered not clinically relevant.

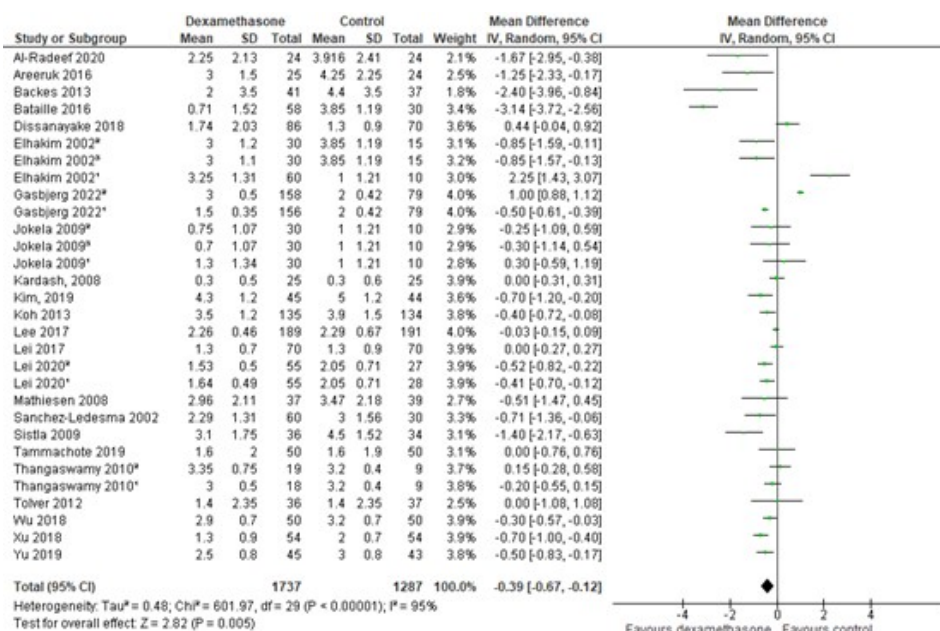


Figure 3. Postoperative pain at 24 hours or later

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

In addition to the pooled analysis, two RCTs also reported data on postoperative pain at 24 hours or later.

Akbari (2022) presented postoperative pain (mean VAS score 0-10) in figures.

At 24 hours post-surgery, intervention group 1 (8 mg) had a pain score of approximately 2.4 group 2 (16 mg) of approximately 1.5 and the control group approximately 2.7. Only high-dose compared to control led to a clinically relevant difference in favour of high-dose dexamethasone.

Lei (2020) reported pain on postoperative day 2. Mean (SD) pain scores were in intervention group 1 (20 mg preoperatively dexamethasone) 1.64 (SD 0.49), in group 2 (10 mg preoperatively and 10 mg postoperatively dexamethasone) 1.53 (SD 0.50) and in the control group 2.05 (SD 0.71). No clinically relevant differences were found.

Lei (2022) reported pain scores at rest presented in figures on POD2 and POD3.

On POD2 intervention group 1 (20 mg pre-op) had a pain score of approximately 1.5, group 2 (10 mg pre-op + 10 mg post-op) had a pain score of approximately 1.5 and the control group approximately 1.9.

On POD 3, intervention group 1 (20 mg pre-op) had a pain score of approximately 1.2, group 2 (10 mg pre-op + 10 mg post-op) had a pain score of approximately 1.1 and the control group approximately 1.3.

On both postoperative days, no clinically relevant differences were found.

2. Postoperative opioid consumption

2.1 In PACU

None of the systematic reviews reported postoperative analgesic consumption in PACU or early postoperative period.

2.2 In 24 hours

None of the systematic reviews reported postoperative opioid consumption in 24 hours.

2.3 In total postoperative period

A total of 36 RCTs reported opioid consumption in the total postoperative period (MME, mg). The results are presented in figure 4. A MD of -6.26 (95% CI -8.54, -3.99) was found in favour of dexamethasone. This difference was not clinically relevant.

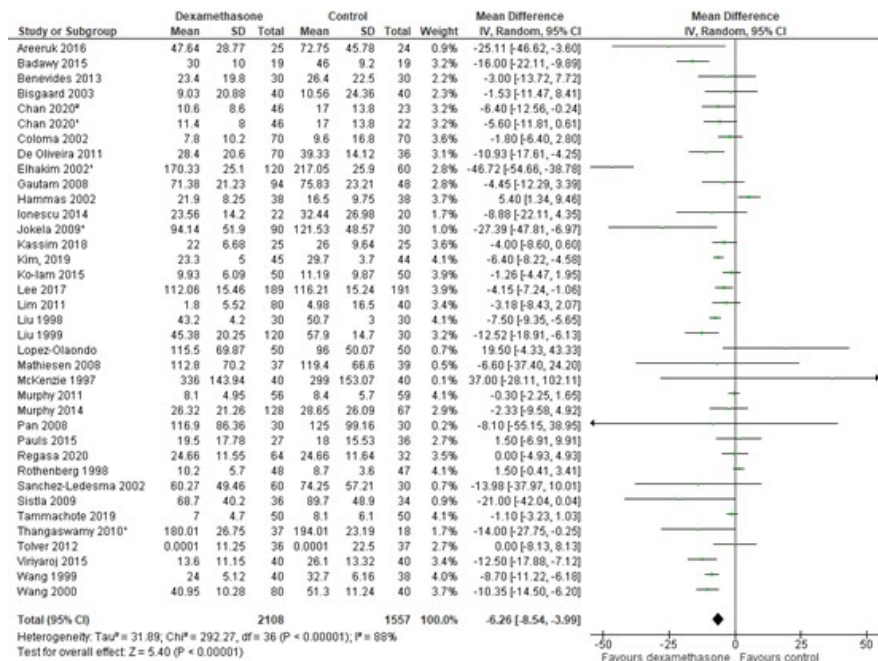


Figure 4. Opioid consumption in total postoperative period

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

In addition, three RCTs reported postoperative opioid consumption as well, but these data could not be pooled.

Gasbjerg (2022) reported median postoperative morphine consumption from 0 to 48 hours (median, IQR). In intervention group 1 (24 mg dexamethasone preoperative, 6 mg postoperative) the morphine consumption was 37.9 mg (IQR 20.7-56.7), in intervention group 2 (24 mg dexamethasone preoperative, 24 mg postoperative) 35.0 mg (20.6-52.0) and the control group 43.0 (IQR 28.7-64.0). No clinically relevant differences were found between groups.

Lei (2020) reported mean cumulative morphine consumption. Group 1 consumed 40 mg and 2 consumed 70 mg which was lower compared with the control group (190 mg). Differences were not statistically significant (p = 0.692, between group 1 and control).

Lei (2022) reported mean total postoperative morphine dose (mg). Intervention group 1 (20 mg preoperatively) had a dose of 0 mg, group 2 (10 mg preoperatively + 10 mg postoperatively) 10 mg and the control group 90 mg. No SDs were provided.

3. Adverse events

3.1 Postoperative systemic and wound infection

In **Polderman (2019)** postoperative systemic and wound infection were reported in 18 RCTs. The results are presented in figure 5. The pooled analysis revealed a risk difference of 0.00 (95% CI -0.01, 0.01). No major differences were found between low-, intermediate, and high-dose dexamethasone.

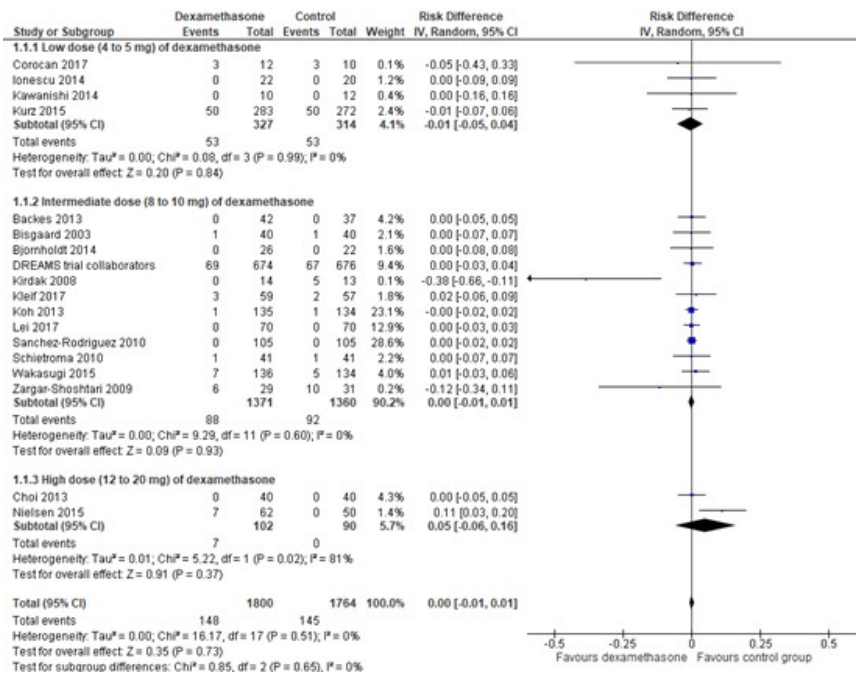


Figure 5. Postoperative systemic and wound infection

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

3.2 Glycemic response

In **Polderman (2019)** glycemic response (change from baseline in mg/dL) was reported in five RCTs. The results are presented in figure 6. The analysis revealed a pooled MD of 13.89 (95% CI 4.23, 23.56) for change from baseline within 2 to 12 hours post-surgery. The change from baseline to 24 hours post-surgery had a pooled MD of 1.50 (95% CI -9.21, 12.20). In patients with diabetes an MD of 27.00 (95% CI 4.45, 49.55) was found based on only one RCT.

All differences were found in favour of the control group, but were not considered clinically relevant.

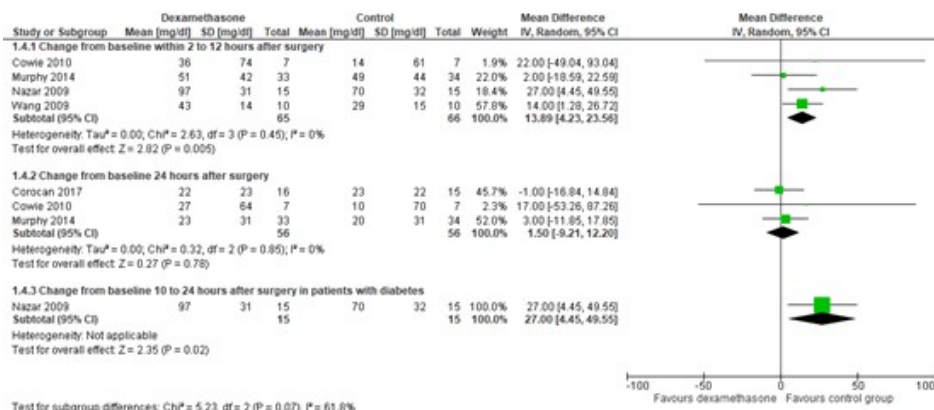


Figure 6. Glycemic response

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as 'high' since the included studies were all (systematic reviews of) RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0 to 4 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 24 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours or later** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

No evidence was found regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU**.

No evidence was found regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours**.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption in total postoperative period** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative systemic or wound infection** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias as) and a low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **glycemic response** was downgraded by 1 level because of number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness of adding dexamethasone to standard care in abdominal and orthopedic surgical patients on postoperative pain, adverse events and opioid consumption?

P: patients	Patient undergoing abdominal or orthopedic surgery
I: intervention	Adding perioperative dexamethasone i.v. to standard care
C: control	Standard care
O: outcome measure	Postoperative pain, opioid consumption, adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered acute postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events, as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain (at rest): Validated pain scale (VAS or NRS) at arrival at 0 to 4 hours, 4 to 24 hours and later than 24 hours at rest. Postoperative opioid consumption was reported in PACU, in 24 hours post-surgery and in the total consumption (in mg MME). Adverse events included 1) systematic and wound infection, and 2) glycemic response.

The working group did not define the other outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

For pain, the working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point scale and 10 mm on a 100 mm scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg MME between groups was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR <0.91 or >1.10; RD 0.10). For glycemic response the working group did not define a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1-7-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. One search was performed for systematic reviews (SRs) and one for randomized controlled trials (RCTs). The systematic literature search resulted in 512 hits for SRs and 1955 for RCTs. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT
- Published $\geq$ 2000
- Patients $\geq$ 18 years
- Conform PICO

First, the systematic reviews were screened and selected. A total of 31 systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening.

After reading the full text, 28 reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 systematic reviews were included.

Then, RCTs published in 2020 or later were screened and selected since the systematic reviews that reported pain outcomes (Lex (2021) and Mitchell (2022)) searched until 2020 and 2021, respectively. A total of 19 RCTs were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 RCTs were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 8 RCTs were included.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Akbari GA, Erdi AM, Asri FN. Comparison of Fentanyl plus different doses of dexamethasone with Fentanyl alone on

postoperative pain, nausea, and vomiting after lower extremity orthopedic surgery. *Eur J Transl Myol.* 2022 Apr 29;32(2):10397. doi: 10.4081/ejtm.2022.10397. PMID: 35488814; PMCID: PMC9295176.

Al-Radeef MY, Abood SJ, Abdulsahib WK, Hamad SO. Comparing the effect of dexamethasone, normal saline, and metoclopramide on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain in patient undergoing laparoscopic cholecystectomy or open appendectomy: a randomized clinical trial. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020 Mar 25;8(B):139-44.

Chan TCW, Cheung CW, Wong SSC, Chung AYF, Irwin MG, Chan PK, Fu H, Yan CH, Chiu KY. Preoperative dexamethasone for pain relief after total knee arthroplasty: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020 Dec;37(12):1157-1167. doi: 10.1097/EJA.0000000000001372. PMID: 33105245.

Corcoran TB, Myles PS, Forbes AB, Cheng AC, Bach LA, O'Loughlin E, et al. Dexamethasone and Surgical-Site Infection. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1731-4

Gasbjerg KS, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, Laursen CC, Holmqvist M, Vinstrup LØ, Ammitzboell M, Jakobsen K, Jensen MS, Pallesen MJ, Bagger J, Lindholm P, Pedersen NA, Schrøder HM, Lindberg-Larsen M, Nørskov AK, Thybo KH, Brorson S, Overgaard S, Jakobsen JC, Mathiesen O. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial. *BMJ.* 2022 Jan 4;376:e067325. doi: 10.1136/bmj-2021-067325. PMID: 34983775; PMCID: PMC8724786.

Kang ZQ, Huo JL, Zhai XJ. Effects of perioperative tight glycemic control on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018 Dec 1;7(12):R316-R327. doi: 10.1530/EC-18-0231. PMID: 30120204; PMCID: PMC6240152.

Klag EA, Kuhlmann NA, Tramer JS, Franovic S, Muh SJ. Dexamethasone decreases postoperative opioid and antiemetic use in shoulder arthroplasty patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Jul;30(7):1544-1552. doi: 10.1016/j.jse.2020.12.005. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33486058.

Herbst RA, Telford OT, Hunting J, Bullock WM, Manning E, Hong BD, et al. The Effects of Perioperative Dexamethasone on Glycemic Control and Postoperative Outcomes. *Endocr Pract.* 2020;26(2):218-25.

Lei Y, Huang Z, Huang Q, Pei F, Huang W. Is a split-dose intravenous dexamethasone regimen superior to a single high dose in reducing pain and improving function after total hip arthroplasty? A randomized blinded placebo-controlled trial. *Bone Joint J.* 2020 Nov;102-B(11):1497-1504. doi: 10.1302/0301-620X.102B11.BJJ-2020-1078.R1. PMID: 33135436.

Lei Y, Huang Z, Huang Q, Pei F, Huang W. Dose optimization of intravenous dexamethasone for total knee arthroplasty: when two is not better than one. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022 Apr;142(4):665-672. doi: 10.1007/s00402-021-03859-3. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33743063.

Lex JR, Edwards TC, Packer TW, Jones GG, Ravi B. Perioperative Systemic Dexamethasone Reduces Length of Stay in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Arthroplasty.* 2021 Mar;36(3):1168-1186. doi: 10.1016/j.arth.2020.10.010. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33190999.

Mitchell C, Cheuk SJ, O'Donnell CM, Bampoe S, Walker D. What is the impact of dexamethasone on postoperative pain in adults undergoing general anaesthesia for elective abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Perioper Med (Lond).* 2022 Mar 24;11(1):13. doi: 10.1186/s13741-022-00243-6. PMID: 35321728; PMCID: PMC8942613.

Nazemroaya B, Keleidari B, Arabzadeh A, Honarmand A. Comparison of Intraperitoneal Versus Intravenous Dexamethasone on Postoperative Pain, Nausea, and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Pain Med.* 2022 Apr 30;12(2):e122203. doi: 10.5812/aapm-122203. PMID: 35991777; PMCID: PMC9375960.

De Oliveira GS, Marcela D, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2011; 115:57588

De Oliveira GS, Jr., Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2013;116(1):58-74

Polderman JAW, Farhang-Razi V, van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, Preckel B, Hermanides J. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients - an abridged Cochrane systematic review. *Anaesthesia.* 2019 Jul;74(7):929-939. doi: 10.1111/anae.14610. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30821852.

Gabapentinoïden

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van de toevoeging van perioperatieve gabapentinoïden bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan op postoperatieve pijn?

Aanbeveling

Overweeg het preoperatief toedienen van gabapentinoïden voor postoperatieve pijnbestrijding wanneer matige tot ernstige postoperatieve pijn wordt verwacht. Gebruik hierbij een eenmalige gift gabapentinoïden (150 mg pregabaline of 300 mg gabapentine)

Halveer de dosering van de eenmalige gift gabapentinoïde bij kwetsbare patiënten met een verhoogd valrisico (75 mg pregabaline of 150 mg gabapentine).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van het perioperatief toedienen van gabapentinoïden bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen. Er werden alleen RCT's geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. Geïnccludeerde studies hadden in wisselende mate methodologische beperkingen (risico op bias). Daarnaast waren het relatief kleine studies (imprecisie) en was er bij sommige uitkomstmaten sprake van publicatiebias. Mede hierdoor werd de kwaliteit van het bewijs naar beneden bijgesteld.

Postoperatieve pijn en het postoperatieve gebruik van opioïden waren de cruciale uitkomstmaten. Chronische postoperatieve pijn, postoperatief gebruik van opioïden en bijwerkingen waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn **op de verkoever** zijn geen resultaten gevonden in de geïnccludeerde studie en kon er geen conclusie getrokken worden. De postoperatieve pijnscores waren lager in de interventiegroep op **6, 12, 24 en 48 uur postoperatief** (MD -10; 95% CI, -12 to -9; MD -9; 95% CI, -10 to -7; MD -7; 95% CI, -8 to -6; MD -3; 95% CI, -5 to -1). Het verschil in pijnscore op 6 uur postoperatief bereikte de grens van klinische relevantie (10/100 punten). De bewijskracht voor deze resultaten was laag (GRADE), vanwege kleine studies met hoge heterogeniteit en risico op bias. Voor **chronische postoperatieve pijn** is een redelijke bewijskracht (GRADE) gevonden met een klinisch relevant verschil tussen beide groepen in het voordeel van gabapentinoïden.

Voor het effect van gabapentinoïden op postoperatief opioïdengebruik **op de verkoever** zijn geen resultaten gevonden in de geïnccludeerde studie en kon er geen conclusie worden getrokken.

Voor postoperatief opioïdengebruik bij **24 uur en 72 uur postoperatief** is een zeer lage bewijskracht (GRADE) gevonden. Op basis van de literatuur kan er geen richting worden gegeven aan postoperatief opioïdengebruik bij gebruik van gabapentinoïden vergeleken met standaardzorg.

-

Er is ook gekeken naar de bijwerkingen ataxie/vallen, delier, visusstoornissen, ademhalingsdepressie, postoperatieve misselijkheid en/of braken en duizeligheid.

Op basis van de literatuur met redelijke bewijskracht kan geconcludeerd worden dat perioperatief gebruik van gabapentinoïden lijkt te resulteren in een hogere incidentie van visusstoornissen en een lagere incidentie van misselijkheid en/of overgeven.

Met een lage bewijskracht suggereert de literatuur dat gebruik van gabapentinoïden mogelijk resulteert in een hogere incidentie van ataxie of vallen en een hogere incidentie van delier en duizeligheid. De literatuur is onzeker over het effect op de incidentie van ademhalingsdepressie (very low GRADE).

In de literatuuranalyse voor deze module zijn niet alle subgroepanalyses van Verrett (2020) meegenomen. Voor de bijwerkingen ataxie/vallen en delier lijkt de hogere incidentie van deze bijwerkingen met name op te treden bij de studies met een hogere dosering (pregabaline ≥ 300 mg/dag or gabapentine ≥ 900 mg/dag). Bij de andere bijwerkingen lijken er geen verschillen te zijn tussen de studies met een hoge of lage dosering. In de subgroepen is geen onderscheid gemaakt tussen preoperatief en postoperatieve toediening van gabapentinoïden.

Voor gabapentinoïden als monotherapie wordt niet op alle tijdstippen het niveau van klinische relevantie voor de individuele uitkomstmaten postoperatieve pijn en postoperatief opioïdengebruik bereikt. De combinatie van lagere pijnscores en lagere opioïdenconsumptie wijst wel op een postoperatief analgetisch effect.

Op basis van de huidige literatuur is er wel een mogelijk effect op acute en chronische pijnstilling, maar is er wel een potentieel verhoogd risico op verschillende bijwerkingen.

Er is de afgelopen jaren meer literatuur gekomen over potentieel misbruik van gabapentinoïden (Evoy 2021). Gabapentinoïden moeten daarom niet onnodig ingezet en gecontinueerd worden. De grootste risicofactor is het hebben van opioïdenafhankelijkheid (Evoy 2021). Het risico op het ontstaan van afhankelijk van gabapentinoïden na een eenmalige toediening kan als laag worden beschouwd. Het wordt niet aanbevolen om postoperatief de gabapentinoïden te continueren bij patiënten die dit middel niet gebruiken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om adequate postoperatieve pijnstilling te hebben met zo min mogelijk complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om het gebruik van opioïden zoveel mogelijk te beperken. Gabapentinoïden worden oraal toegediend en zijn daardoor gemakkelijk in te nemen door de patiënt. Er is geen sterk bewijs dat het risico op ademhalingsdepressie verhoogd wordt. Bij patiënten die eerder geen gabapentinoïden kregen voorafgaand aan de operatie, is het risico op visusstoornissen en duizeligheid verhoogd. Bij patiënten die reeds ingesteld zijn op gabapentinoïden wordt verwacht dat bij hen dit risico niet verhoogd zal zijn. De baten van het continueren van gabapentinoïden wegen dan op ten behoeve van de risico's.

Kosten (middelenbeslag)

De gabapentinoïden worden oraal toegediend en zijn relatief goedkoop in vergelijking met andere, parenterale geneesmiddelen. Er zijn geen extra voorzorgsmaatregelen nodig bij het toedienen van gabapentinoïden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het gebruik van gabapentinoïden is niet expliciet geïmplementeerd in eerdere richtlijnen. Gezien de mogelijke bijwerkingen gaat de voorkeur uit om gabapentinoïden als eenmalige gift preoperatief te geven. Gezien de geneesmiddelen een maximale concentratie binnen 1-3 uur bereiken in het bloed na inname, wordt pragmatisch geadviseerd om de middelen vlak vóór de operatie in te nemen. Met een halfwaardetijd van ongeveer 6 uur, kunnen de meeste bijwerkingen in de eerste 12 uur na operatie worden verwacht worden. Dit kan van invloed zijn op de mobilisatie bij met name de kwetsbare patiënten met een verhoogd valrisico. Het is daarom aan te bevelen om bij deze patiëntengroep een lagere dosering te geven om zo het risico op bijwerkingen te reduceren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het gunstige effect op postoperatieve pijn en opioïdgebruik in een multimodale setting dient afgewogen te worden tegen de risico's van de gabapentinoïden. Als er gekozen wordt om gabapentinoïden in te zetten, dan wordt aanbevolen om een eenmalige gift preoperatief te geven: pregabaline 150 mg of gabapentine 300 mg. Bij kwetsbare patiënten met een verhoogd valrisico wordt aanbevolen om de eenmalige dosering te halveren en de patiënten hierover in te lichten. Patiënten die reeds ingesteld zijn op gabapentinoïden continueren deze zoals gebruikelijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Gabapentinoïden (bijvoorbeeld gabapentine, pregabaline) zijn remmers van de auxilaire subeenheid ($\alpha 2\delta$ -1) van spanningsafhankelijke calciumkanalen op centrale neuronen en worden vaak aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor neuropatische pijn. Vanwege de opioïde-epidemie in voornamelijk de Verenigde Staten en Canada, en - gerelateerd daar aan - de dringende behoefte aan vervanging van opioïden, worden recent gabapentinoïden frequenter perioperatief gebruikt en zijn ze alomtegenwoordige componenten geworden van protocollen voor vroeg herstel na chirurgie en multimodale analgesie. Echter, een redactioneel artikel dat in 2020 werd gepubliceerd, benadrukte dat in de afgelopen twee decennia het bewijs van voordeel van routinematige perioperatieve toediening van gabapentinoïden is afgenomen, terwijl het bewijs van nadelige effecten is toegenomen (Kharasch, 2020). De werkgroep heeft in deze module het laatste bewijs verzameld over de voordelen en nadelen die verband houden met het perioperatieve gebruik van gabapentinoïden en bieden een onderbouwd voordeel-risicoweging.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

No GRADE	No evidence was found regarding the perioperative use of gabapentinoids on postoperative pain scores at PACU arrival when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Sources: -</i>
Low GRADE	Perioperative use of gabapentinoids may result in lower postoperative pain scores at 6 hours when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. Perioperative use of gabapentinoids may result in little to no difference in postoperative pain scores at 12, 24 and 48 hours when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Source: Verret 2020.</i>

Postoperative chronic pain

Moderate GRADE	Perioperative use of gabapentinoids likely results in a reduction in postoperative chronic pain when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Source: Verret 2020.</i>

Postoperative opioid consumption

No GRADE	No evidence was found regarding the perioperative use of gabapentinoids on postoperative opioid consumption in PACU when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Sources: -</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of perioperative use of gabapentinoids on postoperative opioid consumption at 24 hours or 72 hours compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Source: Verret 2020.</i>

Adverse events

Low GRADE	Perioperative use of gabapentinoids may result in a higher incidence of ataxia or fall when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. Perioperative use of gabapentinoids may result in a higher incidence of delirium when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. Perioperative use of gabapentinoids may result in a higher incidence of dizziness when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Source: Verret 2020.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of perioperative use of gabapentinoids respiratory depression compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Source: Verret 2020.</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of gabapentinoids likely results in a higher incidence of visual disturbances when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. Perioperative use of gabapentinoids likely results in a lower incidence of nausea and/or vomiting when compared to standard analgesics or standard care in patients undergoing surgery. <i>Source: Verret 2020.</i>

Zoeken en selecteren

The working group consulted a published systematic review (SR) that answers the following question (see search and select (Methods) for further details):

What is the effectiveness of adding gabapentinoids perioperatively to standard care in surgical patients on postoperative pain, adverse events and postoperative opioid consumption?

P: patients Adult surgical patients
 I: intervention Adding gabapentinoids (pregabalin or gabapentin) initiated between 1 week before and 12 hours after surgery added to standard analgesic methods (multimodal analgesia, opioid or local anesthesia)
 C: control Placebo, any other analgesic regimen, or usual care
 O: outcome measure 1 .Postoperative pain (acute)
 2. Postoperative chronic pain
 3. Postoperative opioid consumption
 4. Adverse events (ataxia or fall, delirium visual disturbance, respiratory depression, nausea and/or vomiting, dizziness)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered acute postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and incidence of postoperative chronic pain, postoperative opioid consumption and adverse events as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain: Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS) or Numeric Rating Scale (NRS) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival and 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery.

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. If available, results for postoperative pain at PACU arrival, 6, 12, 24 and 48 hours after surgery were reported. Postoperative opioid consumption was reported -if available- in PACU, 24 hours post-surgery and total postoperative period.

Chronic postoperative pain: pain > 3 months, in line with the international association study of pain (IASP).

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference of 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR <0.91 or >1.10; RD 0.10).

Search and select (Methods)

A relevant systematic review by **Verret (2020)** was selected based on its content (conform PICO) and quality. The authors of this review developed a search strategy (presented online in a supplementary file) using the Medline (Ovid), EMBASE (Embase), Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science databases (from their inception to January 2018) and a quality assessment of the included literature was assessed. The assessment of the risk of bias was performed by **Verret (2020)** and is explained and summarized in more details elsewhere (see Risk of Bias Assessment).

Randomised controlled trials (RCTs) comparing gabapentinoids to placebo, any other analgesic regimen, or usual care were included. Trials performed in adults (defined as 18 year of age and older for at least 80% of the study population) undergoing elective or emergent surgery under any type of anesthesia were considered. Included trials had to evaluate gabapentinoids (pregabalin or gabapentin) initiated between 1 week before and 12 hours after surgery.

Results

The systematic review by **Verret (2020)** included 281 trials (N = 246,802 participants). RCTs studying the use of gabapentinoids in adult patients undergoing surgery were included in this systematic review. The primary outcome was the intensity of postoperative acute pain measured by any quantitative scale, in which a lower score indicated less pain for all scales. Pain scores were presented on a 100-point scale.

Secondary outcomes included the intensity of postoperative subacute pain, incidence of postoperative chronic pain, cumulative opioid use, persistent opioid use, lengths of stay, and adverse events.

Out of a total of 281 trials, 27% was in orthopedic or spinal surgery patients (73 trials; 6,549 patients), 23% in

nonendoscopic abdominal surgical patients (64 trials; 5,589 patients), 15% in endoscopic abdominal surgical patients (39 trials; 3,758 patients), 10% in ophthalmologic, maxillofacial, oral, and ear, nose and throat surgeries (32 trials; 2,431 patients), 7% in plastic, peripheral vascular or breast surgeries (24 trials; 1,686 patients), 6% in thoracic or cardiac surgical patients (23 trials; 1,512 patients), 1% in neurosurgical patients (2 trials; 173 patients), and 10% in patients undergoing other or various types of surgery (24 trials; 2,564 patients).

A single dose of gabapentinoids was administered in 68% of trials (192 trials; 15,189 patients), 31% of trials administered multiple doses (87 trials; 9,333 patients). **Verret (2020)** did not report dosing regimens on the remaining two trials.

Timing of gabapentinoid administration was pre-surgery in 71% of trials (198 trials; 15,675 patients), post-surgery in 4% of trials (12 trials; 806 patients), and at both time periods in 25% of trials (71 trials; 8,201 patients). Preoperative dosing varied from 50 to 600 mg for pregabalin and 100 to 1600 mg for gabapentin. Daily postoperative dose ranged from 75 to 900 for pregabalin and 300 to 2400 mg for gabapentin. A table of characteristics of the included trials is presented in [Supplemental Digital Content 2, etable 1](#).

Risk of Bias Assessment

The risk of bias was evaluated using the Cochrane's risk of bias tool. The overall methodologic quality of each trial was reported using the worst score obtained across the seven domains (random sequence generation, allocation concealment, blinding of the participants and personnel, outcome assessment, incomplete data, selective outcome reporting, other sources of bias).

The overall risk of bias for the trials (n=281) was unclear for 62% of the trials (n = 174), low for 11% (n=32), and high for 27% (n=75) of the trials. For blinded assessment of postoperative acute pain at any time point, 46% of the trials (n = 79 of 173) were at high or unclear risk of bias.

In the review by **Verret (2020)** it was discussed that trials at low risk of bias showed consistently no effect or a smaller effect on pain intensity compared with trials at high or unclear risk of bias and statistical heterogeneity between trials was explained by the risk of bias and the type of funding. The large number of relatively small trials might explain the residual heterogeneity in addition to the subjectivity of the assessment of pain control. Potential publication bias was assessed by funnel plots. For the outcomes postoperative opioid consumption and postoperative chronic pain, publication bias was suggested. However, a closer look at the data provided by **Verret (2020)** revealed that e.g. for the relevant outcome parameter postoperative pain at 6 hours assessment there was the same reduction in pain scores in the studies at high or unclear bias and in the studies with low bias. The studies without pharmaceutical industry funding showed even higher reduction in pain scores compared with the studies with pharmaceutical industry funding. Regarding opioid consumption within 48 and within 72 hours following surgery, the same reduction in opioid consumption was reported in the studies at high or unclear bias and in the studies with low bias.

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

The study by **Verret (2020)** did not include postoperative pain at 0 h (PACU arrival).

1.2 Postoperative pain at 6 hours post-surgery

Verret (2020) included 129 trials (Gabapentinoids, $n = 5,499$; Control, $n = 4,710$). The mean difference (MD) was -10 (95% CI -12 to -9) ($I^2=91\%$), in favour of the intervention group. This difference was considered clinically relevant. For the forest plot, see [Supplemental Digital Content 4, efig 3](#).

1.3 Postoperative pain at 12 hours post-surgery

Verret (2020) included 130 trials (Gabapentinoids, $n = 5,871$; Control, $n = 5,198$). The MD was -9 (95% CI -10 to -7) ($I^2=90\%$), in favour of the intervention group. This difference was not considered a clinically relevant difference. For the forest plot, see [Supplemental Digital Content 4, efig 4](#).

1.4 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

Verret (2020) included 141 trials (Gabapentinoids, $n = 6,593$; Control, $n = 5,481$). The MD was -7 (95% CI -8 to -6) ($I^2=88\%$), in favour of the intervention group. This difference was not considered a clinically relevant difference. For the forest plot, see [Supplemental Digital Content 4, efig 5](#).

1.5 Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Verret (2020) included 59 trials (Gabapentinoids, $n = 3,434$; Control, $n = 2,778$). The MD was -3 (95% CI -5 to -1) ($I^2=88\%$), in favour of the intervention group. This difference was not considered a clinically relevant difference. For the forest plot, see [Supplemental Digital Content 4, efig 6](#).

2. Postoperative chronic pain

Verret (2020) included 27 trials (Gabapentinoids, $n = 1,767$; Control, $n = 1,431$). The RR was 0.89 (95% CI 0.74 to 1.07) ($I^2=42\%$), in favour of the intervention group. This difference was considered a clinically relevant difference. For the forest plot, see [Supplemental Digital Content 4, etable 9](#).

3. Postoperative opioid consumption

3.1 Postoperative opioid consumption in PACU

The study by **Verret (2020)** did not include postoperative opioid consumption in PACU.

3.2 Postoperative opioid consumption in 24 hours post-surgery

Verret (2020) included 117 trials (Gabapentinoids, $n = 4,807$; Control, $n = 4,253$). The MD was -7.90 mg (95% CI -8.82 to -6.98) ($I^2=98\%$), in favour of the intervention group.

3.2 Postoperative opioid consumption in total postoperative period

Verret (2020) did not report opioid consumption in the total postoperative period. However, they did report postoperative opioid consumption in 72 hours.

In this analysis, **Verret (2020)** included four trials (Gabapentinoids, $n = 200$; Control, $n = 173$). The MD was -29.18 mg (95% CI -46.89 to -11.47) ($I^2=94\%$), in favour of the intervention group.

4. Adverse events

4.1 Ataxia or fall

Verret (2020) included 14 trials (Gabapentinoids, $n = 1,228$; Control, $n = 1,107$). The RR was 1.31 (95% CI 0.88 to 1.95) ($I^2=40\%$), in favour of the control group. This difference was considered clinically relevant. For additional information, see [Supplemental Digital Content 5, etable 20](#).

4.2 Delirium

Verret (2020) included four trials (Gabapentinoids, $n = 452$; Control, $n = 454$). The RR was 1.12 (95% CI 0.85 to 1.47) ($I^2=0\%$), in favour of the control group. This difference was considered clinically relevant. For additional information, see [Supplemental Digital Content 5, etable 17](#).

4.3 Visual disturbance

Verret (2020) included 54 trials (Gabapentinoids, $n = 2,494$; Control, $n = 2,143$). The RR was 1.89 (95% CI 1.53 to 2.33) ($I^2=0\%$), in favour of the control group. This difference was considered clinically relevant. For additional information, see [Supplemental Digital Content 5, etable 18](#).

4.4 Respiratory depression

Verret (2020) included 42 trials (Gabapentinoids, $n = 2,251$; Control, $n = 2,108$). The RR was 0.79 (95% CI 0.46 to 1.35) ($I^2=0\%$), in favour of the intervention group. No major difference was found between studies administering gabapentinoids with or without opioids. For additional information, see [Supplemental Digital Content 5, etable 19](#).

4.5 Nausea and/or vomiting

Verret (2020) included 187 trials (Gabapentinoids, $n = 9,337$; Control, $n = 7,808$). The RR was 0.77 (95% CI 0.72 to 0.82) ($I^2=44\%$), in favour of the intervention group. This difference was considered clinically relevant. For additional information, see [Supplemental Digital Content 5, etable 20](#).

4.6 Dizziness

Verret (2020) included 42 trials (Gabapentinoids, $n = 6,645$; Control, $n = 5,409$). The RR was 1.25 (95% CI 1.12 to 1.39) ($I^2=39\%$), in favour of the control group. This difference was considered clinically relevant. For additional information, see [Supplemental Digital Content 5, etable 21](#).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain at each time point started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measures **postoperative pain at PACU arrival** could not be assessed with GRADE. This outcome measure was not studied in the selected systematic review.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6, 12, 24 and 48 hours** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias; -1) and conflicting results (inconsistency; -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome **postoperative chronic pain** was downgraded by one level because of potential publication bias. The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measures **postoperative opioid consumption in PACU** could not be assessed with GRADE. This outcome measure was not studied in the selected systematic review.

The level of evidence for **postoperative opioid consumption in 24 and 72 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (potential risk of bias; -1), conflicting results (inconsistency; -1) and because of potential publication bias (-1). The level of evidence is very low (GRADE).

The level of evidence for **ataxia or fall** was downgraded by two levels because of the pooled confidence interval crossing the boundary of clinical relevance (imprecision; -2). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence for **delirium** was downgraded by two levels because of a low number of events and the pooled confidence interval crossing the boundary of clinical relevance (imprecision; -2). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence for **visual disturbance** was downgraded by one level because of study limitations (potential risk of bias; -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence for **respiratory depression** was downgraded by three levels because of study limitations (potential risk of bias; -1) and a low number of events and the pooled confidence interval crossing the boundary of clinical relevance (imprecision; -2). The level of evidence is very low (GRADE).

The level of evidence for **postoperative nausea and/or vomiting** was downgraded by one level because of study limitations (potential risk of bias; -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence for **dizziness** was downgraded by two levels because of study limitations (potential risk of bias; -1) and potential publication bias (-1). The level of evidence is low (GRADE).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covvey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs*. 2021 Jan;81(1):125-156. doi: 10.1007/s40265-020-01432-7. PMID: 33215352.

Kharasch ED, Clark JD, Kheterpal S. Perioperative Gabapentinoids: Deflating the Bubble. *Anesthesiology*. 2020 Aug;133(2):251-254. doi: 10.1097/ALN.0000000000003394. PMID: 32667153; PMCID: PMC7367437.

Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, Leblanc G, Cossi MJ, Neveu X, Turgeon AF; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2020 Aug;133(2):265-279. doi: 10.1097/ALN.0000000000003428.

Ketamine

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van postoperatief continueren van ketamine bij patiënten die een chirurgisch ingreep hebben ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het postoperatief continueren van esketamine tussen de 5-10 mg/uur (racemisch ketamine 0,06-0,25 mg/kg/uur) voor 24 tot 48 uur postoperatief voor pijnstilling wanneer matige tot ernstige postoperatieve pijn wordt verwacht.

Neem in de overweging van het postoperatieve gebruik van esketamine de eventuele extra belasting voor verplegend personeel/APS mee, alsook de noodzaak tot het handhaven van een infuus voor patiënt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen het postoperatief continueren van ketamine in vergelijking met het intra-operatief toedienen van ketamine bij patiënten die een operatie ondergaan. Tot 12 december 2021 werden er 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) gevonden. In deze studies werd intra-operatief een bolus ketamine toegediend van 0.5 mg/kg, waarna een continue infusie werd gestart, dosering tussen de 0.06-0.25 mg/kg/uur.

In de geïnccludeerde studies werd niet toegelicht of de interventies bestonden uit esketamine of racemisch ketamine. Racemisch ketamine is internationaal de meest gebruikte variant, de werkgroep acht de kans groot dat deze werd toegediend. Esketamine heeft een twee keer grotere potentie dan racemisch ketamine.

Er werden alleen RCT's geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. De geïnccludeerde studies hadden in wisselende mate methodologische beperkingen (risk of bias). Er was aanvullend een risico op bias door onder andere ontoereikende documentatie (risk of bias). Daarnaast waren het relatief kleine studies (imprecisie). Hierdoor werd de kwaliteit van dit bewijs naar beneden werd bijgesteld.

De bewijskracht van de literatuur die het postoperatief continueren van ketamine in vergelijking met intra-operatieve toediening van ketamine bij patiënten die een operatie ondergingen, was door bovenstaande bevindingen gegradeerd als 'zeer laag' voor de uitkomstmaten *postoperatieve pijn, postoperatieve misselijkheid en braken en adverse events*. Door deze zeer lage bewijskracht kan er geen uitspraak gedaan worden over het effect van de interventies op de uitkomstmaten. Hierdoor kunnen deze resultaten van deze uitkomstmaten geen richting geven aan de besluitvorming.

De bewijskracht voor *gebruik van opioïden* was laag. Als we naar de (absolute verschillen van de) effectschatters kijken, werden er wel klinisch relevante verschillen gerapporteerd voor het gebruik van opioïden: dit lag lager in de interventiegroep. Het postoperatief gebruik van opioïden is mogelijk lager bij

postoperatief continueren van ketamine.

Door de methodologische beperkingen en kleine studiepopulaties kunnen we hier geen sterke overkoepelende conclusie aan verbinden. Gezien de mogelijk nadelige effecten van postoperatief gebruik van opioïden, zou een afname in dit gebruik door postoperatief ketamine een gunstig effect zijn.

De geïnccludeerde studies hebben betrekkelijk weinig patiënten geïnccludeerd en beschrijven verschillende type chirurgie waarbij er verschillende doseringen ketamine toegediend worden. Het betreft hier abdominale en spinale ingrepen. Er is geen literatuur gevonden of het gebruik bij ingrepen aan de extremiteiten. Vergelijkbare bijwerkingen zouden redenen zijn om ketamine postoperatief te continueren als het effect hiervan positief is op andere uitkomstmaten. In de geïnccludeerde studies gaf het gebruik van ketamine geen toename in bijwerkingen maar de bewijskracht is zeer laag, waardoor er geen overkoepelende conclusie getrokken kan worden.

Concluderend kunnen geen harde uitspraken gedaan worden op basis van de literatuur over het postoperatief continueren van ketamine. De kleine studies met methodologische beperkingen laten op zichzelf enkele positieve resultaten zien van postoperatief continueren van ketamine bij patiënten die een operatie ondergaan. Er is aanvullend onderzoek nodig van hogere kwaliteit en in grotere studiepopulaties om uit te zoeken of deze resultaten robuust zijn.

Een grote meta-analyse van studies naar perioperatief ketamine (en niet postoperatief continueren) liet zien dat perioperatief ketamine een postoperatief pijnverlagende werking heeft (Brinck, 2018). Hierin werd bij gebruik van ketamine een vermindering van de postoperatieve pijn na 24 uur van 0,59 en na 48 uur van 0,50 (op een VAS/NRS schaal van 0 -10) en een vermindering van het opioïdengebruik na 24 uur van 7,63 mg en na 48 uur van 12,62 mg MME gevonden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De vermindering in gebruik van opioïden kan zeker als voordeel voor de patiënt worden gezien. Ketamine wordt vaak in combinatie gegeven met PCIA, wat ervoor zal zorgen dat er minder noodzaak is tot het gebruik van PCA, wat een rustiger postoperatief beloop zal geven. Een bijkomend voordeel kan zijn dat door een lager gebruik van opioïden er minder obstipatie kan optreden. Daartegenover staat dat bij ketamine hallucinaties en nachtmerries kunnen optreden, wat moeten worden besproken met de patiënt. Indien deze optreden kan de ketamine dosering aangepast dan wel gestaakt worden.

In de geïnccludeerde literatuur is het effect van ketamine op chronische pijn geen uitgangspunt geweest. Echter heeft ketamine mogelijk een effect op het reduceren van chronische pijn. In de Cochrane review van Chaparro (2013) zijn twee studies geïnccludeerd welke het effect van postoperatief continueren van ketamine onderzoeken op chronische pijn. Het blijkt dat met name bij patiënten die een electieve totale heupprothese ondergingen minder chronische pijn werd gezien na continueren van ketamine. Er kan dus een afweging worden gedaan om ketamine te continueren om zodoende de kans op chronische pijn te verlagen.

De werkgroep is van mening dat er voor de patiënt geen grotere belasting is bij het gebruik van ketamine door patiënten die grote chirurgische procedures ondergaan. Deze patiënten hebben nog een aantal dagen een infuus, waardoor het postoperatief continueren zonder aanvullende handelingen kan worden uitgevoerd.

Voor patiënten die een kleinere chirurgische procedure ondergaan, is het (langer) gebonden zijn aan een infuus mogelijk wel een extra belasting voor de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Met het oog op het gebruik van middelen zal het gebruik van ketamine niet tot een kostenstijging leiden. Er wordt meer ketamine gebruikt, wat mogelijk leidt tot vermindering in gebruik van opioïden. Met het oog op het postoperatieve zorgtraject zal het postoperatief continueren van ketamine de kosten kunnen verhogen, gezien het de APS-team patiënten vervolgd op de afdeling. Het is onduidelijk of postoperatief toedienen van ketamine effect invloed heeft op de ziekenhuisopnameduur en de daarbij behorende kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Nadeel van het gebruik van ketamine postoperatief is dat de APS bij de patiënt betrokken moet zijn, wat extra beslag legt op de APS-werkzaamheden. Als de APS om andere redenen al betrokken is bij de patiënt, bijvoorbeeld voor een PCIA pomp, wordt er geen extra beslag gelegd op de APS. Behoudens de extra inzet van de APS zijn er geen andere implementatie nadelen aan het gebruik van ketamine. Het is over het algemeen reeds op voorraad i.v.m. intra-operatief gebruik en eventuele infuuspompen zouden ook geen logistiek probleem moeten geven. Wel is het mogelijk zo de verpleging een beperkte ervaring heeft met ketamine toediening en dat daarvoor training nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Mogelijk leidt postoperatief continueren van ketamine in een dosering tussen de 0.06-0.25 mg/kg/uur niet tot meer bijwerkingen en wel tot een afname in het postoperatief gebruik ten opzichte van enkel toedienen van een bolus ketamine perioperatief (0.5 mg/kg). Voor esketamine is de dosering 5-10 mg/uur. Bij patiënten die grote chirurgische procedures ondergaan is het postoperatief continueren van een infuus waarschijnlijk geen extra belasting. Voor patiënten die een kleinere chirurgische procedure ondergaan, is het (langer) gebonden zijn aan een infuus mogelijk wel een extra belasting voor de patiënt. Ook wordt er een extra beslag gelegd op de APS, maar veelal is de APS reeds betrokken vanwege toediening van een PCIA pomp.

Onderbouwing

Achtergrond

Ketamine heeft een bewezen postoperatief pijnverlagend effect (Brinck, 2018). Echter, de dosering en tijdstip van toediening lopen in de klinische praktijk sterk uiteen. In uiteenlopende doseringen wordt het als eenmalige bolus intra-operatief of als bolus plus intra-operatieve continue infusie of als bolus plus intra-operatieve plus postoperatieve continue infusie gegeven. Een wetenschappelijk goed onderbouwd advies over het doseringsregime zou een duidelijke stap vooruit in de klinische toepassing van ketamine perioperatief zijn. Daarom wordt onderzocht of postoperatief continueren van ketamine meerwaarde heeft en zo ja, welke range van dosering aangehouden kan worden.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of postoperative ketamine administration compared with intraoperative ketamine administration on postoperative pain in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Biçer, 2014; Hadi, 2013; Zakine, 2008.</i>

Postoperative opioid consumption

Low GRADE	Postoperative ketamine administration (0.06-0.25 mg/kg/h) in addition to intraoperative ketamine administration may result in a reduction in postoperative opioid consumption compared with intraoperative ketamine administration (bolus 0.5 mg/kg) alone on in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Biçer, 2014; Hadi, 2013; Zakine, 2008.</i>

Postoperative nausea and vomiting (PONV)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of postoperative ketamine administration compared with intraoperative ketamine administration on postoperative nausea and vomiting in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Biçer, 2014; Hadi, 2013; Zakine, 2008.</i>

Other adverse events

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of postoperative ketamine administration compared with intraoperative ketamine administration on nightmares and hallucinations in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Biçer, 2014; Hadi, 2013; Zakine, 2008.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Biçer (2014) described a randomized controlled trial which was conducted in Turkey. Patients were aged 30 to 70 years, had ASA physical status I or II and were undergoing major abdominal surgery, being a colectomy for colon cancer. Thirteen patients were included in the intervention group and thirteen in the control group. Patients in the intervention group received a bolus of 0.5 mg/kg ketamine i.v. at induction and perioperative and postoperative ketamine infusion at a rate of 0.25 mg/kg/h. Patients in the control group had the same intraoperative regime and received saline as postoperative infusion. The follow-up length was 48 hours and relevant outcomes were postoperative pain, postoperative opioid consumption, PONV and other adverse events (nightmare, hallucination).

Hadi (2013) described a randomized controlled trial which was conducted in Jordan. Patients were adults that were undergoing lumbar microdiscectomy surgery. Fifteen patients were included in the intervention

group and fifteen in the control group. Patients in the intervention group were administered a ketamine infusion combined with the remifentanyl infusion (0.2 µg/kg/min) at an infusion rate of 1 µg/kg/min administered using two different cannulas. The ketamine was continued to be administered at 1 µg/kg/min for 24 h. Patients in the control group had the same intraoperative regime, but at the end of the operation, all drug administration was stopped. The follow-up length was 24 hours and relevant outcomes were postoperative pain, postoperative opioid consumption, PONV and other adverse events (hallucination).

Zakine (2008) described a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study which was conducted in Turkey. Patients were undergoing major abdominal, urologic, or vascular surgery, including nephrectomy, prostatectomy or abdominal aorta aneurysm. A total of 23 patients were included in the intervention group and 27 in the control group. Patients in the intervention group were administered an i.v. bolus of 0.5 mg/kg of ketamine 10 min before the incision, followed by i.v. infusion of 2 µg/kg/min of ketamine starting after this bolus and continued for 48 h postoperatively. Patients in the control group had the same intraoperative regime and received an i.v. infusion of 50 mL of normal saline for 48 h postoperatively. The follow-up length was 48 hours and relevant outcomes were postoperative pain, postoperative opioid consumption, PONV and other adverse events (psychiatric disorders, delusions, nightmares, or other sleep disorders).

Table 1. Characteristics of studies that compared perioperative ketamine administration with intraoperative ketamine administration.

Author, year	N (I/C)	Surgery type	Intervention	Control
Biçer, 2014	13/ 13	major abdominal Surgery (colectomy for colon cancer)	bolus of 0.5 mg/kg ketamine i.v. at induction and perioperative and postoperative ketamine infusion at a rate of 0.25 mg/kg/h.	0.5 mg/kg ketamine bolus i.v. at induction and perioperative ketamine infusion at a rate of 0.25 mg/kg/h and postoperative saline infusion
Hadi, 2013	15/ 15	lumbar microdiscectomy surgery	ketamine infusion was given combined with the remifentanyl infusion at an infusion rate of 1 µg/kg/min administered using two different cannulas. The ketamine was continued to be administered at 1 µg/kg/min for 24 h.	ketamine infusion was given combined with the remifentanyl infusion, at an infusion rate of 1 µg/kg/min administered using two different cannulas. All drugs were stopped at the end of the operation.
Zakine, 2008	23/ 27	major abdominal, urologic, or vascular surgery (nephrectomy, prostatectomy, abdominal aorta aneurysm)	receiving an i.v. bolus of 0.5 mg/kg of ketamine 10 min before the incision, followed by i.v. infusion of 2 µg/kg/min of ketamine starting after this bolus and continued for 48 h postoperatively	receiving an i.v. bolus of 0.5 mg/kg of ketamine 10 min before the incision, followed by an i.v. infusion of 2 µg/kg/min of ketamine during surgery, and i.v. infusion of 50 mL of normal saline for 48 h postoperatively

Results

1. Postoperative pain

All three studies reported results for postoperative pain, using a 100-point VAS scale. Scores were not pooled as both mean and median values were reported. Postoperative pain scores for 0, 6, 12 hours after surgery were not available.

1.1 Postoperative pain at 24 hours

Biçer (2014) reported that mean VAS scores 24 hours after surgery were 14.90 (SD 6.98) in the intervention group and 13.45 (SD 8.23) in the control group. The MD was 1.45 (95% CI -4.42 to 7.32).

Hadi (2013) reported that the mean VAS scores were 35.3 (SD 5.2) in the intervention group and 44.7 (SD 5.2) in the control group. The MD was -9.40 (95% CI -13.12 to -5.68).

Zakine (2008) reported the results in Figure 2 and data was read from the boxplots. The median VAS score of 10 [IQR 2-20] for the intervention group and 15 [IQR 2-30] for the control group. The median difference was -5.

1.2 Postoperative pain at 48 hours

Biçer (2014) reported that mean VAS scores 48 hours after surgery were 7.77 (SD 7.88) in the intervention group and 11.82 (SD 10.62) in the control group. The MD was -4.05 (95% CI -11.24 to 3.14).

Zakine (2008) reported the results in Figure 2 and data was read from the boxplots. The median VAS score was 2 [IQR 1-13] for the intervention group and 20 [IQR 1-24] for the control group. The median difference was -18.

2. Postoperative opioid consumption and escape medication

All three studies reported results for postoperative opioid consumption. Results were not pooled as definition and follow-up length differed.

Biçer (2014) reported the total PCA morphine consumption. The total consumption was 61.77 (SD 35.38) mg in the intervention group and 98.37 (SD 49.16) mg in the control group.

The MD was -36.60 (95% CI -69.52 to -3.68) mg, which was considered a clinically relevant difference.

Hadi (2013) reported the cumulative requested doses of morphine for the 24 h postoperative period. The total requested dose was 26.9 (SD 2.71) mg in the intervention group and 45.3 (SD 3.26) in the control group. The MD was -18.40 (95% CI -20.55 to -16.25) mg, which was considered a clinically relevant difference.

Zakine (2008) reported the median cumulative morphine consumption postoperatively. As the method and results sections are inconsistent concerning the length of follow-up for these results, it is unclear whether this is consumption in 24 or 48 hours after surgery. The total consumption was 27 [IQR 19] mg in the intervention group and 48 [IQR 41.5] mg in the control group. The median difference was -21 mg, which was considered a clinically relevant difference.

3. Postoperative nausea and vomiting (PONV)

All three studies reported results for PONV. Results were not pooled as definitions and follow-up length differed.

Biçer (2014) reported that the incidence of nausea and/or vomiting occurred in 1/13 (7.7%) patients in the intervention group and in 1/13 (7.7%) patients in the control group. The RR was 1.00 (95% CI 0.07 to 14.34).

Hadi (2013) reported that nausea and vomiting over the first 24 h postoperative period occurred in 1/15 (6.7%) patients in the intervention group and in 5/15 (33.3%) patients in the control group. The RR was 0.20 (95% CI 0.03 to 1.51; RD -0.27; 95% CI -0.54, 0.00), in favour of the intervention group.

Zakine (2008) reported that mild or severe nausea in the 24 hours after surgery occurred in 1/23 (4.3%) patients in the intervention group and in 4/27 (14.8%) patients in the control group. The RR was 0.33 (95% CI 0.09 to 1.21; RD -0.10, 95% CI -0.24, 0.03). In the 48 hours after surgery, mild or severe nausea occurred in 1/23 (4.3%) patients in the intervention group and in 1/27 (3.7%) patients in the control group. The RR was 1.17 (95% CI 0.08 to 17.74; RD 0.01, 95% CI -0.10 to 0.12).

4. Other adverse events

All three studies reported results for additional adverse events. Results were not pooled if the described adverse events differed.

Biçer (2014) reported that *nightmares* occurred in 4/13 (30.7%) patients in the intervention group and in 3/13 (23%) patients in the control group (RR 1.33, 95% CI 0.37 to 4.82; RD 0.08; 95% CI -0.26 to 0.42).

Biçer (2014) reported that *hallucinations* did not occur in any of the patients (RR not estimable; RD 0.00, 95% CI -0.14 to 0.14).

Hadi (2013) reported that *hallucinations* did not occur in any of the patients (RR not estimable; RD 0.00, 95% CI -0.12 to 0.12).

Zakine (2008) reported that *no psychiatric disorders, delusions, nightmares, or other sleep disorders* were observed in the treatment groups (RR not estimable; RD 0.00, 95% CI -0.08 to 0.08).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence for **postoperative pain** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'postoperative pain' was very low.

The level of evidence for **postoperative opioid consumption** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1). Therefore, the level of evidence for the outcome 'postoperative opioid consumption' was low.

The level of evidence for **postoperative nausea and vomiting** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); low number of events and included patients (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'PONV' was very low.

The level of evidence for **adverse events** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); low number of events and included patients (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'adverse events' was very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectivity of postoperative intravenous ketamine administration compared with intraoperative intravenous ketamine administration on postoperative pain, postoperative opioid consumption (morphine equivalent) and escape medication, postoperative nausea and vomiting (PONV), adverse events in adults undergoing surgery?

P: surgical patients

I: intraoperative intravenous ketamine + postoperative intravenous ketamine

C: intraoperative intravenous ketamine

O: postoperative pain, postoperative opioid consumption (morphine equivalent) and escape medication, postoperative nausea and vomiting (PONV), adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption, escape medication, adverse events and PONV as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. If available, results for postoperative pain for 0, 6, 12, 24 and 48 hours after surgery were reported.

The working group defined 1 point on a 10-point VAS scale or 10 points on a 100-points VAS scale, 10 mg of morphine, 25% (RR ≤ 0.08 or ≥ 1.25) for PONV and adverse events as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 12-12-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 757 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) RCT; 2) in surgical patients; 3) comparing intraoperative intravenous ketamine and postoperative intravenous ketamine with intraoperative intravenous ketamine without postoperative intravenous ketamine; 4) reporting at least one of the relevant outcome measures (postoperative pain, postoperative opioid consumption, escape medication, PONV, adverse events). First, 73 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 70 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 studies were included.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Biçer F, Eti Z, Saraçoğlu KT, Altun K, Gözüü? FY. Does the Method and Timing of Intravenous Ketamine Administration Affect Postoperative Morphine Requirement After Major Abdominal Surgery? Turk J Anaesthesiol Reanim. 2014 Dec;42(6):320-5. doi: 10.5152/TJAR.2014.94914. Epub 2014 Jul 11. PMID: 27366445; PMCID: PMC4894131.

Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 20;12(12):CD012033. doi: 10.1002/14651858.CD012033.pub4. PMID: 30570761; PMCID: PMC6360925.

Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 24;2013(7):CD008307. doi: 10.1002/14651858.CD008307.pub2. PMID: 23881791; PMCID: PMC6481826.

Hadi BA, Daas R, Zelkó R. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention in microdiscectomy surgery - Low dose intravenous ketamine as an adjunct to standard therapy. Saudi Pharm J. 2013 Apr;21(2):169-75. doi: 10.1016/j.jsps.2012.08.002. Epub 2012 Sep 10. PMID: 23960832; PMCID: PMC3744926.

Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, Dupont H. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. Anesth Analg. 2008 Jun;106(6):1856-61. doi: 10.1213/ane.0b013e3181732776. PMID: 18499623.

Magnesium

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van de toevoeging van perioperatief magnesium bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg de toediening van magnesium intraveneus bij hemodynamisch stabiele patiënten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van perioperatief magnesium vergeleken met standaardzorg bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen. Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en het postoperatieve gebruik van opioïden en adverse events waren de belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming.

Omdat de systematic review van Ng (2020) het uitgangspunt was, kon de werkgroep alleen conclusies trekken over de uitkomstmaten die zij rapporteerden. Dat waren postoperatieve pijn op 24 uur, postoperatief opiaatgebruik in 24 uur en bradycardie.

De bewijskracht voor pijnscores op 24 uur postoperatief is redelijk. Er is alleen afgewaardeerd voor risico op bias. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de groepen.

Voor het effect van magnesium op postoperatief opioïdengebruik is een redelijke bewijskracht gevonden voor 24 uur postoperatief, maar weer was het effect niet klinisch relevant.

In een eerdere systematische review van Murphy (2013) werd beschreven dat er bij de gepoolde pijnscores op 4-6 uur postoperatief een groter pijnstillend effect was dan 20-24 uur postoperatief met een gewogen gemiddeld verschil van -0,67 (-1,12 tot -0,23).

Ook werd het verschil in pijnscores en opioïdengebruik separaat als niet klinisch relevant beoordeeld, zo wijst toch de combinatie van een vermindering van pijnscores $\geq 0,5$ en een vermindering van opioïdengebruik ≥ 5 mg op een aanwezig analgetisch effect.

De bewijskracht van het effect van magnesium op bradycardie is laag (GRADE), omdat er studies werden geïnccludeerd met weinig patiënten en weinig events. Daarnaast was er ook risico op bias. Dit maakt het effect op bradycardie onzeker. De gemiddelde stijging in postoperatieve magnesiumspiegels lijkt beperkt (+0.59 mmol/L) na toediening van magnesium. Het is daardoor te verwachten dat het risico op bradycardie zal meevallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om adequate postoperatieve pijnstilling te hebben met zo min mogelijk complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om het gebruik van opioïden zoveel mogelijk te beperken. Magnesium lijkt in multimodale analgesie het gebruik van opiaten iets terug te kunnen dringen, maar het

verschil bereikt de grens voor klinische relevantie niet. Er is een mogelijk beperkt toegenomen risico op bradycardie. Daar staat tegenover dat magnesium een geneesmiddel is dat reeds wordt toegediend op de operatiekamer en de werking geantagoneerd kan worden door calciumgluconaat.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van magnesium zijn nog niet in kaart gebracht. Uitgaande van het gebruik van spuitenpompen zal de tijd van klaarmaken van een extra middel beperkt zijn. Magnesiumsulfaat is een middel dat reeds op de operatiekamer wordt toegediend. Er is daardoor geen extra scholing of kwalificatie van personeel nodig. Als er minder opioïden perioperatief kort postoperatief gegeven worden, zal dat administratietijd schelen die verbonden is aan de opiumwetgeving. Waarschijnlijk zal de implementatie van magnesiumsulfaat tot een vergelijkbare perioperatieve tijdsbesteding hebben.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen procesevaluatie gedaan die de implementatie van magnesiumsulfaat in de Nederlandse setting beschrijft. Daarentegen zijn er meer dan vijftig studies gedaan naar magnesiumsulfaat intra-operatief. Hieruit kan afgeleid worden dat de toepassing haalbaar moet zijn. Bovendien wordt magnesiumsulfaat intraveneus al reeds toegepast op de operatiekamers.

Een bezwaar zou zijn dat magnesium kan leiden tot hemodynamische instabiliteit. Het risico lijkt uit de literatuur zeer beperkt, hoewel de evidence hiervoor niet groot is. Omdat niet onderzocht is bij hemodynamisch instabiele patiënten is het advies om terughoudend te zijn om magnesiumsulfaat toe te passen bij kwetsbare patiënten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Magnesium intraveneus geeft in aanvulling op de standaardanesthesie een lichte reductie op pijnscores. De hoeveelheid gebruikte opioïden die benodigd is gedurende 24 uur of gehele postoperatieve periode lijkt licht af te nemen. Vanwege dit gecombineerde effect is magnesium te overwegen ten behoeve van postoperatieve pijnstilling. Het effect van magnesium als mono-interventie zal echter beperkt zijn. Er zijn geen verschillen gevonden in het effect op bradycardie, maar gezien er potentieel een effect zou kunnen zijn, is er enige terughoudendheid geboden bij hemodynamische instabiele patiënten.

Onderbouwing

Achtergrond

Multidomale pijnbestrijding wordt gezien als perioperatieve standaardzorg. Verschillende niet-opioïden worden hiervoor gebruikt, waaronder magnesium. Magnesium kan via het effect op de NDMA-receptor de pijnstilling van andere nociceptieve stoffen vergroten. Het is belangrijk om de positieve analgetische effecten van magnesium af te wegen tegen mogelijke hemodynamische bijwerkingen zoals bradycardie en ECG-afwijkingen.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of perioperative magnesium on pain scores at PACU arrival, at 6 hours, at 12 hours, and 48 post-surgery when compared to standard care in surgical patients. <i>Source: -</i>
Moderate GRADE	Perioperative magnesium likely does not reduce pain scores at 24 hours post-surgery when compared to standard care in surgical patients. <i>Source: Benevides, 2021; Dehkordy, 2020; Kayalha, 2019; Lu, 2021; Mahajan, 2019; Ng, 2020; Sohn, 2021; Yazdi, 2022.</i>

Postoperative opioid consumption

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of perioperative magnesium on postoperative opioid consumption in PACU and in the total postoperative period when compared to standard care in surgical patients. <i>Sources: -</i>
Moderate GRADE	Perioperative magnesium likely does not reduce postoperative opioid consumption in 24 hours when compared to standard care in surgical patients. <i>Sources: Dehkordy, 2020; El Mourad, 2019; Farouk, 2021; Kayalha, 2019; Mahajan, 2019; Ng, 2020; Sohn, 2021; Tsaousi, 2020; Yazdi, 2022.</i>

Adverse events

Low GRADE	Perioperative magnesium may not increase the incidence of bradycardia compared to standard care in surgical patients. <i>Sources: Dehkordy, 2020; El Mourad, 2019; Gao, 2020; Kim, 2021; Lu, 2021; Ng, 2020; Tsaousi, 2020.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, different regimens were used in various surgeries and using different scales to assess postoperative pain. All studies were RCTs.

Ng (2020) included studies administering intravenous magnesium (perioperative) and placebo in adult patients undergoing any type of noncardiac surgery. A total of 52 RCTs with 3341 patients were included in Ng (2020) for qualitative analysis. Out of these RCTs, 35 were conform the PICO and thus included in this literature analysis.

There was a wide range in the applied doses of magnesium among the studies. The majority of the studies applied a bolus dosing based on weight, of which most of the studies were followed by a continuous infusion. One study did not mention the used dose (Mireskandari 2015).

Table 1. Characteristics of studies that compared magnesium with standard of care.

Author, year	Intervention		Control	Surgery type	N total
	bolus	infusion			
Studies from Ng, 2020					
Ahmed 2018	50 mg/kg	-	n.s.	Thoracic surgery	60
Ayoglu 2005	50 mg/kg	8 mg/kg/h	n.s.	Abdominal surgery	40
Benhaj Amor 2008	50 mg/kg	500 mg/h	n.s.	Open cholecystectomy, gastrojejunal surgery	48
Bhatia 2004	50 mg/kg	15 mg/kg/h	n.s.	Open cholecystectomy	50
Cizmeci 2007	50 mg/kg	8 mg/kg/h	n.s.	Septorhinoplasty	60
Dabbagh 2009	-	8 mg/kg/h	n.s.	Lower limb orthopaedic surgery	60
Demiroglu 2016	50 mg/kg	-	n.s.	Lumbar disc surgery	50
Elsersy 2017	-	30 mg/kg/1h, then 9 mg/kg/h	n.s.	Functional endoscopy surgery	294
Frassanito 2015	40 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Total knee amputation	40
Gozdemir 2010	80 mg/kg	2 g/h	n.s.	Transurethral prostatectomy	60

Haryalchi 2017	-	15 mg/kg/h	n.s.	Total abdominal hysterectomy	40
Hwang 2010	50 mg/kg	15 mg/kg/h	n.s.	Total hip arthroplasty	40
Ibrahim 2014	50 mg/kg	2 mg/kg/h	n.s.	Lower extraperitoneal and lower limb surgery	80
Jaoua 2010	50 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Gastrointestinal surgery	38
Kaya 2009	30 mg/kg	500 mg/h	n.s.	Abdominal hysterectomy	40
Kim 2015	50 mg/kg	-	n.s.	Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasm	60
Kiran 2011	50 mg/kg	-	n.s.	Inguinal surgery	100
Kizilcik 2018	30 mg/kg	20 mg/kg/h	n.s.	Sleeve gastrectomy	80
Ko 2011	50 mg/kg	15 mg/kg/h	n.s.	Abdominal hysterectomy	58
Kocman 2013	-	5 mg/kg/h	n.s.	Elective subumbilical surgery	60
Kumar 2013	50 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Laparoscopic cholecystectomy	60
Mireskandari 2015	50 mg/kg	-	n.s.	Caesarean section	50
Muthiah 2016	-	150 mg/h	n.s.	Arthroscopic anterior cruciate ligament repair	40
Oguzhan 2008	30 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Lumbar orthopaedic surgery	50
Olgun 2012	40 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Laparoscopic cholecystectomy	60
Ryu 2016	50 mg/kg	15 mg/kg/h	n.s.	Laparoscopic gastrectomy	74
Seyhan 2006	40 mg/kg	10 mg/kg/h, 20 mg/kg/h	n.s.	Total abdominal hysterectomy	60
Shin 2016	50 mg/kg	15 mg/kg/h	n.s.	Bilateral total knee amputation	44
Sohn 2017	50 mg/kg	15 mg/kg/h	n.s.	Thoracoscopic surgery	62
Song 2011	30 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Thyroidectomy	84
Sousa 2016	20 mg/kg	2 mg/kg/h	n.s.	Laparoscopic gynaecological surgery	36
Taheri 2015	50 mg/kg	-	n.s.	Abdominal hysterectomy	40
Walia 2018	30 mg/kg	-	n.s.	Elective surgery	80
Wilder-Smith 1997	200 mg	200 mg/h	n.s.	Hysterectomy	24
Zarauza 2000	30 mg/kg	10 mg/kg/h	n.s.	Colorectal surgery	92

Additional RCTs							
Author, year	Intervention		Control	Surgery type	Start of infusion	End of infusion	N total
	bolus	infusion					
Benevides 2021	50 mg/kg	15 mg/kg/h	Placebo	Abdominal hysterectomy	Before anesthesia	End of surgery	92
Dehkordy 2020	50 mg/kg	15 mg/kg/h	Placebo	Posterior lumbar spinal fusion surgery	Before induction	End of surgery	80
El Mourad 2019	30 mg/kg	-	Placebo	Laparoscopic sleeve gastrectomy	Before dissection	n.a.	80
Farouk 2021	-	15 mg/kg/h	Placebo	Bilateral inguinal hernial surgery	Before anesthesia	End of surgery	40
Gao 2020	50 mg/kg	15 mg/kg/h	Placebo	Hysteroscopy	Before anesthesia	End of surgery	70
Kayalha 2019	5 mg/kg		Placebo	Femur or hip fracture surgery	After block	n.a.	60
Kim 2021	50 mg/kg	10 mg/kg/h	Placebo	Elective robotic radical prostatectomy	Before anesthesia	End of surgery	60
Lu 2021	20 mg/kg	20 mg/kg/h	Placebo	Laparoscopic cholecystectomy	10 min before intubation	End of surgery	90
Mahajan 2019	50 mg/kg	25 mg/kg/h	Placebo	Elective craniotomy	'intra-operative'	'intraoperative'	45
Moon 2020	40 mg/kg	10 mg/kg/h	Placebo	Laparoscopic gynaecological surgery	Before anesthesia	End of surgery	132
Sohn 2021	30 mg/kg	15 mg/kg/h	Placebo	Major spine surgery	After intubation	End of surgery	72
Tsaousi 2020	20 mg/kg	20 mg/kg/h	Placebo	Single-space lumbar spine laminectomy	Before anesthesia	End of surgery	74
Yazdi 2022	-	25 mg/kg/1h, then 100 mg/kg/24 h	Placebo	Major cancer abdominal surgery	Post- surgery	24 hours post-surgery	84

n.a. not available, n.s. normal saline

Results

If applicable, means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005).

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

Ng (2020) did not report postoperative pain at PACU arrival.

1.2 Postoperative pain at 6 hours post-surgery

Ng (2020) did not report postoperative pain at 6 hours.

1.3 Postoperative pain at 12 hours post-surgery

Ng (2020) did not report postoperative pain at 12 hours.

1.4 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

Postoperative pain at 24 hours post-surgery was reported by **Ng (2020)** with data from 18 RCTs and 8 additional RCTs. The results are presented in figure 1. A mean difference (MD) of -0.50 (95% confidence interval (CI): -0.78 to -0.23) was found in favour of magnesium. This difference was not considered clinically relevant.

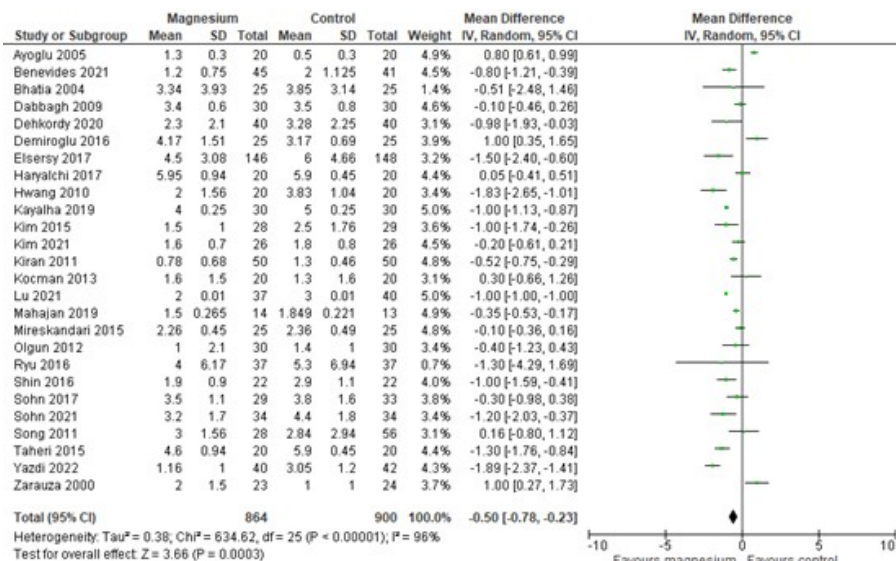


Figure 1. Postoperative pain at 24h post-surgery

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; *i*²: statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, 3 RCTs presented pain scores at 24 hours post-surgery in figures.

El Mourad (2019) presented VAS (scale 0-10) scores in figures. Pain scores were similar (both approximately 3.5 to 4; $P = 0.193$).

Moon (2020) reported NRS scores (scale 0-10) in figures. Median pain scores were approximately 3 (IQR 2-5) in the control group and 3 (IQR 1-4) in the magnesium group.

Tsaousi (2020) presented pain scores (scale 0-10) in figures. Median pain scores were approximately 1 (IQR 0-2) for magnesium and 2 (IQR 2-3) for control. Out of these three described studies, this is the only one describing a clinically relevant difference in favour of magnesium.

1.5 Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Ng (2020) did not report postoperative pain at 48 hours.

2. Postoperative opioid consumption

2.1 In PACU

Ng (2020) did not report postoperative opioid consumption in PACU.

2.2 In 24h

Postoperative opioid consumption in 24 hours was reported by Ng (2020) with data from 18 RCTs and 9 additional RCTs. The results are presented in figure 2. A MD of -5.49 (95% CI: -6.74 to -4.25) was found in favour of magnesium. This difference was not considered clinically relevant.

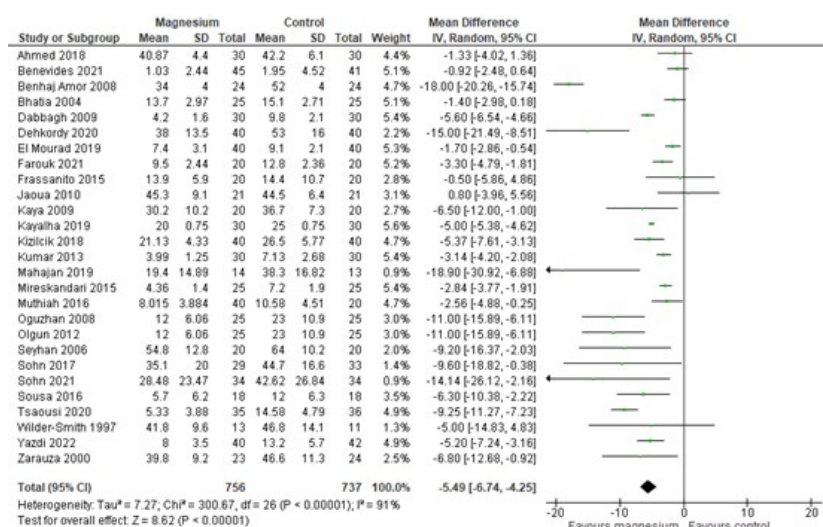


Figure 2. Postoperative opioid consumption in 24h post-surgery

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

In addition to the pooled data, one RCT provided data on postoperative opioid consumption in 24 hours post-surgery.

Moon (2020) reported cumulative postoperative fentanyl consumption (i.v.) at 24 hours post-surgery in figures. Fentanyl consumption was approximately 24 mg MME (i.v.) versus 32.5 mg MME (i.v.) in the magnesium and control group, respectively.

2.3 Total postoperative period

Ng (2020) did not report postoperative opioid consumption in the total postoperative period.

3. Adverse events

Bradycardia

The incidence of bradycardia was reported by **Ng (2020)** with data from 9 RCTs and 6 additional RCTs. The results are presented in figure 3. A risk difference (RD) of -0.00 (95% -0.03 to 0.02) was found.

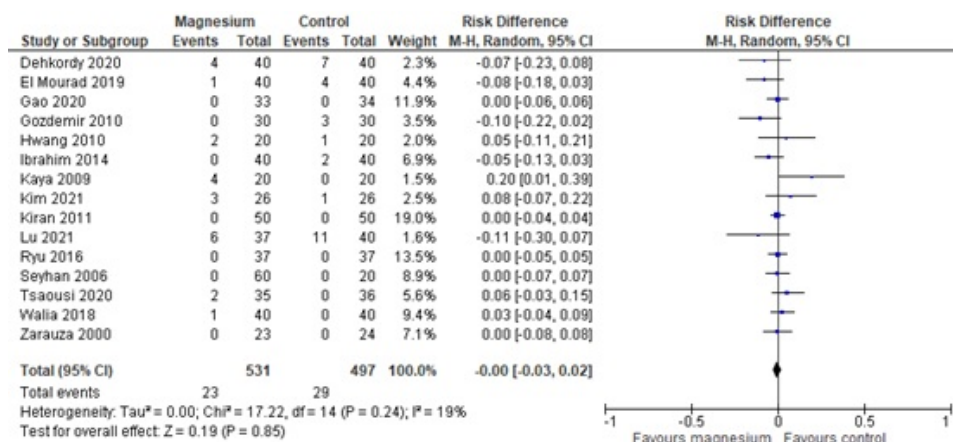


Figure 3. Adverse events - bradycardia

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; *I*²: statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, one RCT reported bradycardia without raw data.

Benevides (2021) reported a higher incidence of bradycardia in the magnesium group (11.1% vs 0%; *P* = 0.05), with a similar mean HR in both groups (*p*=0.054).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures postoperative pain, postoperative opioid consumption and adverse events started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival, at 6 hours, at 12 hours and at 48 hours post-surgery** could not be assessed, as the included systematic review did not report these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias; -1). The level of evidence for postoperative opioid consumption in 24 hours is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU and in the total postoperative period** could not be assessed, as the included systematic review did not report these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias; -1). The level of evidence for postoperative opioid consumption in 24 hours is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **bradycardia** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias; -1) and imprecision (very low number of events; -1). The level of evidence for bradycardia is low (GRADE).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of adding magnesium perioperatively to standard care in surgical patients on postoperative pain, adverse outcomes and rescue analgesic consumption?

P	(patients)	patients undergoing a surgical procedure
I	(intervention)	perioperative i.v. magnesium + standard care
C	(comparison)	(placebo +) standard care
O	(outcomes)	postoperative pain postoperative opioid consumption adverse events (bradycardia)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain at rest: Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) or Verbal Rating Scale (VRS)) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival, 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery. Postoperative opioid consumption was assessed in PACU, 24 hours post-surgery and total postoperative period.

A priori, the working group did not define adverse events but used the definitions used in the studies.

Chronic postoperative pain is acknowledged by the working group as a relevant patient outcomes measure, however scarcely studied. In this literature analysis, chronic postoperative pain is not described in the PICO and results only mentioned in the knowledge gaps.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms to identify systematic reviews published until 13-07-2022. This systematic literature search resulted in 317 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review (SR)
- Published between inception up to 13-07-2022
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

After identifying the most relevant SR, the databases were searched to identify relevant randomized controlled trials (RCTs) from January 2019 (search date: Ng, 2020) up to 13-07-2022. This systematic literature search resulted in 398 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- RCT
- Published between January 2019 and 13-07-2022
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

A total of 46 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 32 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 14 studies were included.

Results

Fourteen publications (1 SR reporting on 35 studies and 13 individual RCTs) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Benevides ML, Fialho DC, Linck D, Oliveira AL, Ramalho DHV, Benevides MM. Intravenous magnesium sulfate for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy under spinal anesthesia: a randomized, double-blind trial. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Sep-Oct;71(5):498-504. doi: 10.1016/j.bjane.2021.01.008. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33762190; PMCID: PMC9373682.
- Dehkordy ME, Tavanaei R, Younesi E, Khorasanizade S, Farsani HA, Oraee-Yazdani S. Effects of perioperative magnesium sulfate infusion on intraoperative blood loss and postoperative analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion surgery: A randomized controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Sep;196:105983. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105983. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32521394.
- Ej Mourad MB, Arafa SK. Effect of intravenous versus intraperitoneal magnesium sulfate on hemodynamic parameters and postoperative analgesia during laparoscopic sleeve gastrectomy-A prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019 Apr-Jun;35(2):242-247. doi: 10.4103/joacp.JOACP_208_18. PMID: 31303716; PMCID: PMC6598561.
- Farouk I, Hassan MM, Fetouh AM, Elgayed AEA, Eldin MH, Abdelhamid BM. Analgesic and hemodynamic effects of intravenous infusion of magnesium sulphate versus dexmedetomidine in patients undergoing bilateral inguinal hernial surgeries under spinal anesthesia: a randomized controlled study. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Sep-Oct;71(5):489-497. doi: 10.1016/j.bjane.2021.02.004. Epub 2021 Feb 3. PMID: 34537120; PMCID: PMC9373243.
- Gao PF, Lin JY, Wang S, Zhang YF, Wang GQ, Xu Q, Guo X. Antinociceptive effects of magnesium sulfate for monitored anesthesia care during hysteroscopy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2020 Sep 21;20(1):240. doi: 10.1186/s12871-020-01158-9. PMID: 32957926; PMCID: PMC7504853.
- Kayalha H, Yaghoubi S, Yazdi Z, Izadpanahi P. Effect of Intervenuous Magnesium Sulfate on Decreasing Opioid Requirement after Surgery of the Lower Limb Fracture by Spinal Anesthesia. *Int J Prev Med.* 2019 May 6;10:57. doi:

10.4103/ijpvm.IJPVM_320_17. PMID: 31143431; PMCID: PMC6528420.

Kim HY, Lee SY, Lee HS, Jun BK, Choi JB, Kim JE. Beneficial Effects of Intravenous Magnesium Administration During Robotic Radical Prostatectomy: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1701-1712. doi: 10.1007/s12325-021-01643-8. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611742.

Lu J, Wang JF, Guo CL, Yin Q, Cheng W, Qian B. Intravenously injected lidocaine or magnesium improves the quality of early recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Mar 1;38(Suppl 1):S1-S8. doi: 10.1097/EJA.0000000000001348. PMID: 33074940.

Mahajan C, Mishra RK, Jena BR, Kapoor I, Prabhakar H, Rath GP, Chaturvedi A. Effect of magnesium and lignocaine on post-craniotomy pain: A comparative, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2019 Oct-Dec;13(4):299-305. doi: 10.4103/sja.SJA_837_18. PMID: 31572073; PMCID: PMC6753769.

Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, Ouanes JP, Tomas VA, Freck EA, Wu CL. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013 Feb;22(1):11-20. PMID: 23833845.

Moon S, Lim S, Yun J, Lee W, Kim M, Cho K, Ki S. Additional effect of magnesium sulfate and vitamin C in laparoscopic gynecologic surgery for postoperative pain management: a double-blind randomized controlled trial. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020 Jan 31;15(1):88-95. doi: 10.17085/apm.2020.15.1.88. PMID: 33329796; PMCID: PMC7713852.

Ng KT, Yap JLL, Izham IN, Teoh WY, Kwok PE, Koh WJ. The effect of intravenous magnesium on postoperative morphine consumption in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Mar;37(3):212-223. doi: 10.1097/EJA.0000000000001164. PMID: 31977626.

Sohn HM, Kim BY, Bae YK, Seo WS, Jeon YT. Magnesium Sulfate Enables Patient Immobilization during Moderate Block and Ameliorates the Pain and Analgesic Requirements in Spine Surgery, Which Can Not Be Achieved with Opioid-Only Protocol: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Clin Med*. 2021 Sep 22;10(19):4289. doi: 10.3390/jcm10194289. PMID: 34640307; PMCID: PMC8509453.

Isaousi G, Nikopoulou A, Pezikoglou I, Birba V, Grosomanidis V. Implementation of magnesium sulphate as an adjunct to multimodal analgesic approach for perioperative pain control in lumbar laminectomy surgery: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Oct;197:106091. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106091. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32721845.

Yazdi AP, Esmaeeli M, Gilani MT. Effect of intravenous magnesium on postoperative pain control for major abdominal surgery: a randomized double-blinded study. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2022 Jul;17(3):280-285. doi: 10.17085/apm.22156. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35918860; PMCID: PMC9346203.

Methadon

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van de toevoeging van intra-operatief methadon bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Gebruik methadon als intra-operatief opioïde wanneer matige tot ernstige postoperatieve pijn wordt verwacht. Methadon heeft hierbij de voorkeur boven andere opioïden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuur analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van intra-operatief methadon vergeleken met andere opioïden bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen. Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en het postoperatieve gebruik van opioïden was een belangrijke uitkomstmaat voor klinische besluitvorming. De literatuur omvat studies bij patiënten in dagbehandeling en bij patiënten met een langere ziekenhuisopname.

De bewijskracht is redelijk (GRADE) voor pijnscores op de verkoeverkamer, 4 tot 8, 12, 24 en 48 uur postoperatief doordat het kleine studies omvat. Er werd op alle tijdstippen een klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van methadon.

Voor het effect van methadon op postoperatief gebruik van opioïden is een redelijke bewijskracht gevonden in het voordeel van methadon voor de periode in de verkoeverkamer, 24 uur postoperatief en totale postoperatieve periode.

Voor de combinatie van lagere pijn scores en lager opioïdengebruik wijst op een sterk analgetische effect van de intra-operatieve toediening van methadon.

Er is ook gekeken naar de incidentie van adverse events, zoals respiratoire depressie, hartritmestoornissen en postoperatieve misselijkheid bij intra-operatieve toediening van methadon. De bewijskracht van respiratoire depressie is redelijk (GRADE) vanwege weinig events. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de groepen. De bewijskracht van hartritmestoornissen is laag (GRADE), omdat er slechts twee studies werden geïnccludeerd met weinig patiënten en weinig events.

Voor postoperatieve misselijkheid en braken is de bewijskracht zeer laag (GRADE) omdat de resultaten inconsistent en imprecies zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate postoperatieve pijnstilling te hebben, met zo min mogelijk complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om indien mogelijk het gebruik van opioïden postoperatief te beperken. Hierdoor zal het risico op de bijwerkingen door opioïden afnemen, zoals obstipatie, sufheid en postoperatieve misselijkheid en braken. Deze literatuuranalyse suggereert een langdurig analgetisch effect bij gebruik methadon intra-operatief, waardoor een lager postoperatief gebruik van aanvullende opioïden

nodig is. Daarnaast lijkt methadon voor de patiënt niet tot meer adverse events te zorgen, omdat er niet tot nauwelijks een verschil is gerapporteerd in respiratoire depressie en hartritmestoornissen. Voor misselijkheid en braken kan de werkgroep geen eenduidige conclusie trekken over het effect van methadon.

Kosten (middelenbeslag)

De eenmalige intra-operatieve toediening van methadon is goedkoper dan of vergelijkbaar met de intra-operatieve toediening van korter werkende opioïden. Daarnaast wordt er bespaard op materialen en personele inzet postoperatief op de verkoeverkamer en op de afdeling vanwege het lager postoperatieve gebruik van aanvullende opioïden en de lagere pijnscores.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De intra-operatieve toediening van methadon is kosteneffectief en tijdseffectief. Bij veel centra is er in Nederland al enige ervaring met parenteraal methadon. Bij sommige centra waar parenteraal methadon momenteel geen onderdeel is van het assortiment, kan een implementatietraject benodigd zijn. In die centra dient nagegaan te worden of parenteraal methadon in het assortiment moet worden opgenomen en hoe parenteraal methadon dusdanig geïmplementeerd wordt, dat het veilig kan worden toegediend. Op dit moment is er geen farmaceutisch bedrijf dat methadon als injectievloeistof in Nederland commercieel aanbiedt, maar wordt het alleen door grootbesteders bereid.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De intra-operatieve toediening van methadon heeft een sterk analgetisch effect en leidt mogelijk tot een vermindering van postoperatieve pijnscores en postoperatief gebruik van opioïden. Dit effect is al door de eenmalige toediening van 0,125 – 0,2 mg/kg (ideal body weight) methadon i.v. bijvoorbeeld bij of kort na inleiding te bereiken. Vaak is daarna geen verdere toediening van intra-operatieve opioïden nodig.

Onderbouwing

Achtergrond

Methadon is een potent opioïde met een lange halfwaardetijd en een langdurig analgetisch effect. Terwijl agonisme van de μ -opioïde receptor het primaire werkingsmechanisme is, werkt methadon ook als een agonist van κ - en σ -opioïde receptoren in het centrale en perifere zenuwstelsel. Daarnaast is methadon een antagonist aan de N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor en werkt via de inhibitie van serotonine en noradrenaline reuptake. Daarmee is het een potente pijnstiller die zowel de nociceptieve als de neuropathische pijn bestrijdt. Intra-operatieve toediening van methadon vermindert mogelijk postoperatieve pijnscores en postoperatief gebruik van opioïden. Methadon is al sinds 1947 beschikbaar, maar werd in Nederland nauwelijks intra-operatief als opioïde gebruikt. Lange tijd was in de anesthesie een focus op steeds korter werkende opioïden, pas sinds kort is er weer een toenemende interesse aan het intra-operatieve gebruik van langwerkende opioïden.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Moderate GRADE	Intraoperative methadone likely lowers pain scores at PACU arrival, at 4 to 8 hours, at 12 hours, at 24 hours and 48 post-surgery when compared to other opioids in surgical patients. <i>Sources: Bastian, 2019; Gottschalk, 2011; Komen, 2019; Laur, 1995; Machado, 2018; Murphy, 2015; Murphy, 2017.</i>

Postoperative opioid consumption

Moderate GRADE	Intraoperative methadone likely reduces postoperative opioid consumption in PACU, 24 hours and total postoperative period when compared to other opioids in surgical patients. <i>Sources: Bastian, 2019; Chui, 1992; Gottschalk, 2011; Komen, 2019; Laur, 1995; Machado, 2018; Murphy, 2015; Murphy, 2017.</i>

Adverse events

Moderate GRADE	Intraoperative methadone likely results in little to no difference in the incidence of respiratory depression in surgical patients compared to other opioids. <i>Sources: Chui, 1992; Gottschalk, 2011; Komen, 2019; Murphy, 2015.</i>
Low GRADE	Intraoperative methadone may result in little to no difference in the incidence of arrhythmias in surgical patients compared to other opioids. <i>Sources: Gottschalk, 2011; Murphy, 2015.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of intraoperative methadone on postoperative nausea and/or vomiting in surgical patients receiving intraoperative methadone compared to those receiving other opioids. <i>Sources: Bastian, 2019; Chui, 1992; Gottschalk, 2011; Komen, 2019; Machado, 2018; Murphy, 2015.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, different controls were used, in various surgeries and using different scales to assess postoperative pain. All studies were single-centered RCTs.

Table 1. Characteristics of studies that compared methadone with controls.

Author, year	N (I/C)	Surgery type	Intervention		Control	
			Dose	Timing	Dose	Timing
Bastian, 2019	73/57	Moderate–severe painful surgery (i.e. thoraco-abdominal, including laparotomy and laparoscopy; breast; orthopedic; and vascular)	0.2 mg/kg methadone	Before induction	3 mcg/kg fentanyl	Before induction
Chui, 1992	15/15	Abdominal hysterectomies	0.25 mg/kg methadone	At induction	0.25 mg/kg morphine	At induction
Gottschalk, 2011	13/16	Spine	0.2 mg/kg methadone	Subsequent to intubation	Sufentanil infusion of 0.25 g/kg/h after a load of 0.75 g/kg	End of surgery
Komen, 2019	21/21	Laparoscopic cholecystectomy, tubal ligation, and oophorectomy/salpingectomy	0.15 mg/kg IBW methadone	At induction	Mixed	Unrestricted during surgery
Laur, 1995	15/15	Orthopedic	0.3 mg/kg methadone	3 intervals during induction	0.3 mg/kg morphine	3 intervals during induction
Machado, 2019	16/16	Bariatric	0.15 mg/kg (IBW + 20%) methadone	At induction	6 mcg/kg fentanyl	At induction
Murphy, 2015	77/79	Cardiac	0.3 mg/kg methadone	At induction and over 2 hrs	12 mcg/kg fentanyl	At induction and over 2 hrs
Murphy, 2017	62/53	Spinal fusion	0.2 mg/kg methadone	Start of surgery	2 mg hydromorphone	End of surgery

IBW: ideal body weight

Results

Methadone versus standard care

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

Median pain scores at PACU arrival (between 0 and 15 minutes following admission) were reported by **Bastian (2019)**, **Murphy (2015)** and **Murphy (2017)**. Means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005). The results are presented in figure 1. A mean difference (MD) of -2.98 (95% CI -4.13, -1.83) was found in favour of methadone. This difference is considered clinically relevant.

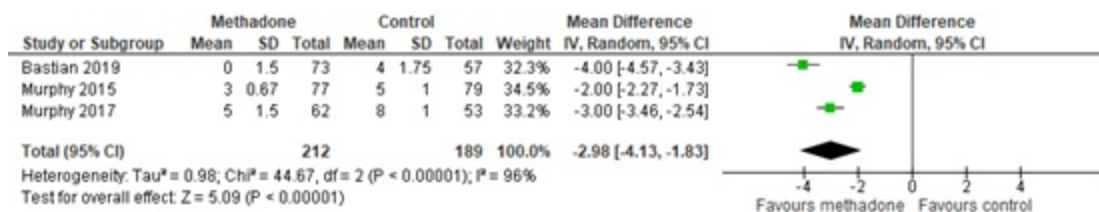


Figure 1. Postoperative pain at PACU arrival.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, **Komen (2019)** reported pain scores in figures. A verbal scale (0 to 10) was used to collect the data. The methadone group that received 0.15 mg/kg methadone had far lower pain scores than the control group that used other opioids.

1.2 Postoperative pain at 4 to 8 hours post-surgery

Pain scores at 4 to 8 hours post-surgery were reported by **Chui (1992)**, **Komen (2019)**, **Machado (2018)** and **Murphy (2015)**. Data were too limited to be pooled. Therefore, the results are described below.

Chui (1992) reported pain scores in figures. At 4 hours post-surgery, the median pain score was 1 in the methadone group and 3 in the morphine group. At 8 hours post-surgery, the median pain score was 1 in the methadone group and 2.5 in the morphine group. This difference was considered clinically relevant in favour of methadone.

Komen (2019) reported pain scores in figures. A verbal scale (0 to 10) was used to collect the data. The methadone group and the control group had similar pain scores at 4 hours post-surgery.

Machado (2018) reported pain scores in figures and as mean difference. At 6 hours post-surgery, the pain score in the fentanyl group was 2.4 and in the methadone group 0 (MD 2.4, 95% CI 1.5 to 3.3). This difference was considered clinically relevant in favour of methadone.

Murphy (2015) reported median pain scores. At 4 hours post-surgery, this was 2 (IQR 1-4) in the methadone group and 3 (IQR 1-6) in the fentanyl group (median difference -1 (99% CI -2 to 0)). At 8 hours post-surgery, the methadone group had a pain score of 2 (IQR 0-4) and the fentanyl group had a pain score of 4 (IQR 2-6) (median difference -2 (99% CI -3 to 0)) This difference was considered clinically relevant in favour of methadone.

1.3 Postoperative pain at 12 hours post-surgery

Pain scores at 12 hours post-surgery were reported by **Chui (1992)** and **Murphy (2015)**.

Chui (1992) reported pain scores in figures. At 12 hours post-surgery, the median pain score was 2 in the methadone group and 3 in the morphine group.

Murphy (2015) reported median pain scores. At 12 hours post-surgery, the methadone group reported a pain score of 2 (IQR 0-4) and the fentanyl group a pain score of 4 (IQR 2- 5) (median difference -1 (99% CI -2 to 0)). This difference was considered to be clinically relevant in favour of methadone.

1.4 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

Several studies pain scores at 24 hours post-surgery. If mean or median pain scores in the control group was 0 or 1, no conclusions can be made about a pain score lowering effect of methadone at this time point. Therefore, these data were not included. No pooled data were obtained, since no absolute data were presented or data were reported in medians. The results are described below.

Chui (1992) reported pain scores in figures. The median pain score was 1 in the methadone group and 3 in the morphine group.

Gottschalk (2011) reported pain scores in figures. The mean pain score was 4 in the methadone group and 5 in the sufentanil group.

Murphy (2015) reported median pain scores. This was 2 (IQR 1-4) in the methadone group and 4 (IQR 2-7) in the fentanyl group (median difference -2 (99% CI -3 to 0)).

Murphy (2017) reported median pain scores. This was 4 (IQR 2-5) in the methadone group and 5 (IQR 3-8) in the hydromorphone group (median difference -1).

Machado (2018) reported VAS (0-10) pain scores in figures and mean difference. The methadone group reported a pain score of 0 and the fentanyl group a slightly higher pain score (MD 0.9, 95% CI 0.2 to 1.5).

1.5 Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Pain scores at 48 hours post-surgery were found in **Bastian (2019)**, **Gottschalk (2011)**, **Murphy (2015)** and **Murphy (2017)**. Bastian (2019), Murphy (2015) and Murphy (2017) reported median pain scores. Therefore, means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005). For all scales, a lower score indicated less pain. If mean or median pain scores in the control group was 0 or 1 no conclusions can be made about a pain score lowering effect of methadone at this time point. Therefore, these data were not included.

In figure 2, pain scores at 48 hours post-surgery are presented. A MD favour of -1.36 (95% CI -1.85, -0.87) was found in favour of methadone. This difference is considered clinically relevant.

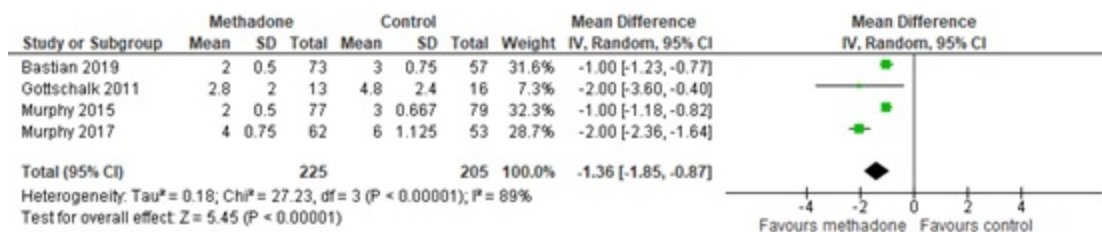


Figure 2. Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

In addition to the pooled data, **Machado (2018)** reported pain scores at 48 hours post-surgery that could not be pooled.

The pain scores were 0 in both groups at 48 hours (MD 0.2, 95% CI -0.1 to 0.6).

2. Postoperative opioid consumption

Five studies reported postoperative opioid consumption. All reported doses were converted to morphine milligram equivalents (MME) i.v. The postoperative period varied between studies. Two studies reported postoperative opioid consumption in PACU (Bastian, 2019; Murphy, 2017), four studies reported 24 hours post-surgery (Laur, 1995; Murphy, 2015; Murphy, 2017; Gottschalk, 2011), and three total postoperative periods (Murphy, 2015; Murphy, 2017; Bastian, 2019). Rescue opioids included fentanyl (Bastian 2019) morphine (Murphy 2015), hydromorphone (Murphy, 2017) or is unspecified (Gottschalk, 2011; Laur, 1995).

In PACU:

Murphy (2017) reported median postoperative hydromorphone consumption. The methadone group consumed 1 (0.5–1.60) mg hydromorphone and the hydromorphone group 1.85 (1.5–3.53) mg hydromorphone.

Bastian (2019) reported mean postoperative morphine dose in figures. The methadone group consumed on PACU a far lower dose of morphine than the fentanyl group ($P < 0.01$).

Komen (2019) reported median postoperative opioid consumption in mg morphine equivalent. The 0.15 mg/kg methadone group consumed 0.1 mg MME, the control (short duration opioid) group consumed 9.3 mg MME.

In 24h:

Murphy (2015) reported median postoperative morphine consumption. The methadone group consumed 6 mg morphine (IQR: 4-12) and the fentanyl group 10 mg (6-22).

Murphy (2017) reported median postoperative hydromorphone consumption. The methadone group consumed 4.56 (IQR 2.30-7.10) and the hydromorphone group 9.90 (6.45-13.20) mg hydromorphone.

Laur (1995) reported postoperative narcotic use in means. It was not specified what narcotics were used. The methadone group required 54.7 mg MME (SD: 55.3) and the morphine group 45.3 mg MME (SD: 32.9).

Gottschalk (2011) reported median postoperative opioid requirement in figures. The methadone group consumed 49 mg and the sufentanil group 103 mg.

Bastian (2019) reported mean postoperative morphine dose in figures. The methadone group consumed on day 1 a far lower dose of morphine than the fentanyl group ($P < 0.05$).

Machado (2018) reported mean postoperative morphine consumption in figures. The methadone group consumed a far lower dose of morphine in the first 24h than the fentanyl group.

Total postoperative period:

Murphy (2015) reported median postoperative morphine consumption. The methadone group required 8 mg (IQR: 4-14) and the fentanyl group required 14 mg (8-28).

Murphy (2017) reported median postoperative hydromorphone consumption. The methadone group consumed 8.78 (IQR 4.65–14.7) and the hydromorphone group 21.9 (14.7–34.95) mg MME.

Bastian (2019) reported median postoperative morphine dose in figures. The total postoperative period was 72 hours. The methadone group consumed a far lower dose of morphine than the fentanyl group ($P < 0.001$).

Gottschalk (2011) reported in a figure a far lower median opioid requirement in morphine equivalents at each of the first three postoperative days in the methadone group compared to the sufentanil group.

Chui (1992) reported in a figure a far lower number of injections of morphine 7.5 mg im in the methadone group compared to the morphine group administered in the 48-hour study period.

3. Adverse events

3.1 Respiratory depression

Four studies reported the incidence of respiratory depression. As shown in figure 3, a risk difference (RD) of -0.00 (95% CI -0.05, 0.04) was found. This difference was not considered clinically relevant.

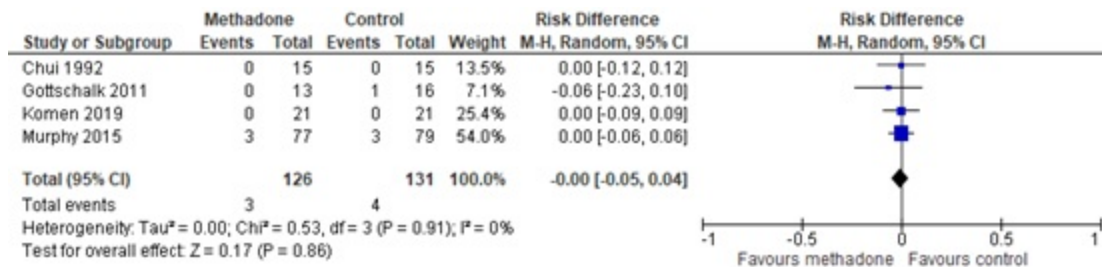


Figure 3. Respiratory depression

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

3.2 Arrhythmia

Two studies reported the incidence of arrhythmia as outcome measure. Due to limited data, these could not be pooled.

Gottschalk (2011) reported arrhythmia in 1 out of 13 (7.7%) in the methadone group and 0 out of 16 (0%) in the control group.

Murphy (2015) reported 30 out of 77 (39.0%) cases of arrhythmia in the methadone group and 33 out of 79 (41.8%) in the control group. These were all cardiac patients.

3.3 Postoperative nausea and/or vomiting

Six studies reported the incidence of postoperative nausea and/or vomiting. As shown in figure 4, a RR of 0.97 (95% CI 0.65, 1.44) was found.

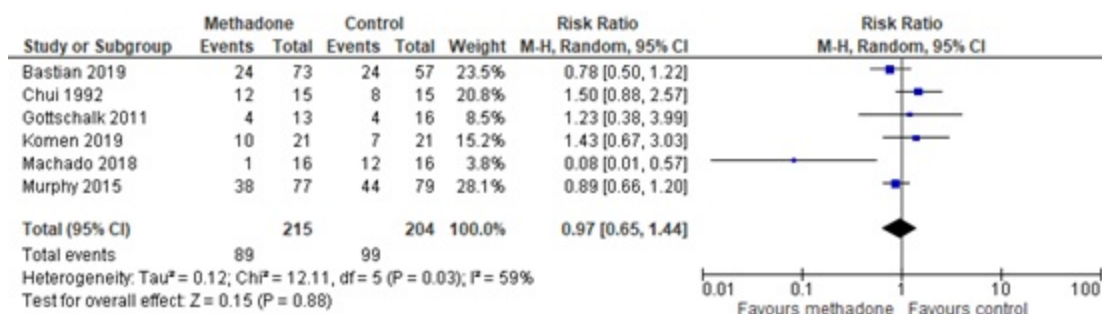


Figure 4. Postoperative nausea and/or vomiting

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain at each time point started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival** was downgraded by 1 level because number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE). The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 8 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of the number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

-
The level of evidence regarding the outcome measure postoperative opioid consumption started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence for **postoperative opioid consumption in PACU** was downgraded by 1 level because of the number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence for **postoperative opioid consumption in 24h** was downgraded by 1 level because of the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence for **total postoperative opioid consumption** was downgraded by 1 level because of the number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure adverse events started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence of **respiratory depression** was downgraded by 1 level because of very few events (imprecision, -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence of **arrhythmia** was downgraded by 2 levels because of the number of included patients and very few events (imprecision, -2). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence of **postoperative nausea and/or vomiting** was downgraded by 3 levels because of conflicting results (inconsistency, -1) and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence is very low (GRADE).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of adding methadone intraoperatively to standard care in surgical patients on postoperative pain, adverse outcomes and rescue analgesic consumption?

P	(patients)	patients undergoing a surgical procedure
I	(intervention)	intraoperative methadone i.v.
C	(comparison)	standard care

- (outcomes)
 - postoperative pain
 - postoperative opioid consumption
 - adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain at rest: Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) or Verbal Rating Scale (VRS)) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival, 4 to 8, 12, 24 and 48 hours post-surgery. Postoperative opioid consumption was assessed in PACU, 24 hours post-surgery and total postoperative period.

Adverse events included in this analysis were respiratory depression, arrhythmia, and postoperative nausea and vomiting. These adverse events were not defined a priori by the working group, but the definitions used in the studies were applied.

Chronic postoperative pain is acknowledged by the working group as a relevant patient outcomes measure, however scarcely studied. In this module chronic postoperative pain is not described in the PICO and results only mentioned in the knowledge gaps.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 29-06-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 179 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT
- Published ≥ 1980
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Twenty-nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 27 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included: one systematic review (Cherian, 2021) and one RCT (Chui, 1992).

Results

Eight studies (of which seven studies originated from one systematic review (Cherian, 2021) and one single

RCT (Chui, 1992) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bastian K, Buehler PK, Slizyte D, Rüst CA, Toft K, Studer W, Lecheler L, Aguirre J, Siegemund M, Hollinger A. A preoperative single dose of methadone for moderate-to-severely painful surgery reduces postoperative morphine consumption. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Oct;85(10):1053-1061. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13136-7. Epub 2019 May 14. PMID: 31106550.
- Chui PT, Gin T. A double-blind randomised trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intensive Care.* 1992 Feb;20(1):46-51. doi: 10.1177/0310057X9202000109. PMID: 1609941.
- Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg.* 2011 Jan;112(1):218-23. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d8a095. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20418538.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005 Apr 20;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13. PMID: 15840177; PMCID: PMC1097734.
- Komen H, Brunt LM, Deych E, Blood J, Kharasch ED. Intraoperative Methadone in Same-Day Ambulatory Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Dose-Finding Pilot Study. *Anesth Analg.* 2019 Apr;128(4):802-810. doi: 10.1213/ANE.0000000000003464. PMID: 29847382; PMCID: PMC6995343.
- 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 Feb;6(1):21-5. PMID: 7599543.
- Machado FC, Palmeira CCA, Torres JNL, Vieira JE, Ashmawi HA. Intraoperative use of methadone improves control of postoperative pain in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *J Pain Res.* 2018 Oct 2;11:2123-2129. doi: 10.2147/JPR.S172235. PMID: 30323647; PMCID: PMC6174683.
- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Shear T, Parikh KN, Patel SS, Gupta DK. Intraoperative Methadone for the Prevention of Postoperative Pain: A Randomized, Double-blinded Clinical Trial in Cardiac Surgical Patients. *Anesthesiology.* 2015 May;122(5):1112-22. doi: 10.1097/ALN.0000000000000633. PMID: 25837528.
- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Vender JS, Benson J, Newmark RL. Clinical Effectiveness and Safety of Intraoperative Methadone in Patients Undergoing Posterior Spinal Fusion Surgery: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2017 May;126(5):822-833. doi: 10.1097/ALN.0000000000001609. PMID: 28418966.

Esmolol

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van de toevoeging van peroperatieve bètablokkers (esmolol) bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan op postoperatieve pijn?

Aanbeveling

Overweeg esmolol intra-operatief toe te voegen aan de anesthesie bij hemodynamisch stabiele patiënten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van intra-operatief esmolol vergeleken met standaard analgesie bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen. Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en het postoperatieve gebruik van opioïden was een belangrijke uitkomstmaat voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn is er geconcludeerd dat bij aankomst in de PACU en op 6 uur postoperatief pijnscores mogelijk lager zijn bij gebruik van esmolol vergeleken met standaard analgesie. De bewijskracht hiervoor is laag (GRADE) vanwege kleine studiepopulaties, risico op bias en inconsistente resultaten. Er werd wel een klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van esmolol.

Over postoperatieve pijn op 12 en 24 uur is ook een lage bewijskracht (GRADE) gevonden vanwege dezelfde redenen, maar hierbij is geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de groepen.

Postoperatieve pijn op 48 uur geeft waarschijnlijk geen verschil tussen esmolol en standaard analgesie. De bewijskracht daarvoor is redelijk (GRADE).

Voor postoperatief gebruik van opioïden gedurende het verblijf in de verkoeverkamer en in de totale postoperatieve periode is er waarschijnlijk geen pijn verlagend effect voor esmolol t.o.v. standaard analgesie. De studies waren erg klein en niet altijd geblindeerd.

Voor opioïdengebruik 24 uur na de ingreep is er waarschijnlijk een effect van esmolol ten opzichte van standaard analgesie. Er is een klinisch relevant verschil in het voordeel van esmolol. De bewijskracht is redelijk (GRADE) vanwege een klein aantal studies met weinig patiënten.

De bijwerkingen en mogelijke complicaties van het toevoegen van perioperatief esmolol werden niet als absolute data gepresenteerd in de geïnccludeerde studies. Bradycardie en hypotensie zijn vanuit het werkingsmechanisme van esmolol bekende bijwerkingen. Uit de systematische review blijkt dat de gebruikte doseringen van esmolol intra-operatief niet leidden tot klinisch relevante hemodynamische verschillen in hartslag en bloeddruk (Gelineau 2018).

Een argument om esmolol toe te voegen zou zijn om postoperatief minder opiaten toe te passen. Er is onzekerheid rondom het effect op de pijnscore op de verkoever na toevoeging van esmolol. De benodigde opiaathoeveelheid in de eerste 24 uur postoperatief lijkt af te nemen. Hoewel postoperatieve misselijkheid en braken buiten de scope van deze PICO valt, lijkt de toevoeging van esmolol mogelijk het risico hierop te verminderen (Gelineau 2018).

In deze PICO is gekeken naar patiënten die hemodynamisch stabiel zijn en veelal geen bètablokkers gebruiken. De resultaten van deze PICO kunnen daarom niet zomaar doorgetrokken worden naar patiënten die preoperatief hemodynamisch instabiel zijn en al reeds bètablokkers gebruiken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate pijnstilling postoperatief te hebben. De voorkeur gaat ernaar uit om dat te bereiken met minder gebruik van opioïden. Daardoor zal het risico op de bijwerkingen door opioïden afnemen, zoals obstipatie, sufheid en postoperatieve misselijkheid en braken. Het toevoegen van esmolol intra-operatief aan de standaardzorg lijkt te leiden tot een lager verbruik van opiaten. Hoewel dit niet expliciet meegenomen is, lijkt toevoeging van esmolol ook het intra-operatief gebruik van opiaten te verminderen.

Uit de literatuuranalyse is er geen verschil aangetoond in postoperatieve pijnbeleving bij patiënten die esmolol intra-operatief toegediend hebben gekregen. Omdat esmolol relatief kort werkt, is het niet te verwachten dat patiënten postoperatief last hebben van bijwerkingen van esmolol.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van esmolol intra-operatief zijn nog niet in kaart gebracht. Uitgaande van een standaarddosering esmolol zal de totale tijd van het klaarmaken en toedienen van een extra middel iets langer zijn. Esmolol is een middel dat al reeds op de operatiekamer wordt toegediend. Er is daardoor geen extra scholing of kwalificatie van personeel nodig. Als er minder opiaten perioperatief of kort postoperatief gegeven worden, zal dat administratietijd schelen die verbonden is aan de opiumwetgeving. Waarschijnlijk zal de implementatie van esmolol tot een vergelijkbare perioperatieve tijdsbesteding leiden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen procesevaluatie gedaan die de implementatie van esmolol in de Nederlandse setting beschrijft. Daarentegen zijn er meer dan twintig studies die de toepassing van esmolol intra-operatief hebben beschreven. Hieruit kan afgeleid worden dat de toepassing haalbaar moet zijn.

Een bezwaar zou zijn om dat bètablokkers tot hemodynamische instabiliteit zouden kunnen leiden. Echter, dat is in de toepassing bij hemodynamisch stabiele patiënten niet gebleken. Omdat niet onderzocht is in hemodynamisch instabiele patiënten, is het advies om terughoudend te zijn om esmolol toe te passen bij kwetsbare patiënten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Esmolol in aanvulling op de algehele anesthesie veroorzaakt mogelijk een verlagend effect op de pijnscores op de verkoever en de eerste uren na de operatie. Volgens de literatuur kan esmolol de hoeveelheid opiaten die benodigd is in 24 uur na de operatie mogelijk verlagen. Intra-operatief esmolol lijkt niet te leiden tot klinische verschillen in hemodynamiek. Toevoeging van esmolol als een bekend middel op de operatiekamer kan opwegen ten opzichte van het totaal toe te dienen opiaten en de bijwerkingen van deze opiaten.

Onderbouwing

Achtergrond

Multimodale pijnbestrijding wordt gezien als perioperatieve standaardzorg. Verschillende niet-opioïden worden hiervoor gebruikt. In het bijzonder door de toenemende aandacht voor opioïdsparende dan wel opioïdvrige anesthesie zijn ook bètablokkers in de afgelopen jaren als potentieel analgetisch werkzame medicatie perioperatief gebruikt. Toch is het uitdagend in de kliniek de effecten van bètablokker op nociceptie te beoordelen omdat hypertensie en tachycardie de primaire klinische symptomen zijn die op verhoogde nociceptieve input duiden. Bètablokkers leiden wel tot reductie van bloeddruk en hartfrequentie maar dit hoeft niet op een analgetisch effect te berusten. Esmolol is de meest gebruikte en onderzochte bètablokker.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Low GRADE	The use of intraoperative esmolol may reduce postoperative pain scores at PACU arrival and 6 hours post-surgery when compared to standard analgesics in surgical patients. <i>Sources: Bhawna, 2012; Celebi, 2014; Collard, 2007; Dhir, 2015; Elokda, 2015; Gelineau, 2018; Haghighi, 2015; Hwang, 2013; Kamal, 2015; Lee, 2014; López-Álvarez, 2012; Mahrose, 2020; Moon, 2011; Said-Ahmed, 2009; Vahabi, 2018.</i>
Low GRADE	The use of intraoperative esmolol may result in little to no difference in postoperative pain scores at 12 and 24 hours post-surgery when compared to standard analgesics in surgical patients. <i>Sources: Celebi, 2014; Chia, 2004; Collard, 2007; Dhir, 2015; Elokda, 2015; Gelineau, 2018; Haghighi, 2015; Hwang, 2013; Kamal, 2015; Kavak Akelma, 2014; Lee, 2014; Lee, 2010; López-Álvarez, 2012; Mahrose, 2020; Said-Ahmed, 2009; Smith, 1991; Vahabi, 2018.</i>
Moderate GRADE	The use of intraoperative esmolol likely results in little to no difference in postoperative pain scores at 48 hours post-surgery when compared to standard analgesics in surgical patients. <i>Sources: Celebi, 2014; Chia, 2004.</i>

Postoperative opioid consumption

Moderate GRADE	The use of intraoperative esmolol likely results in reduced opioid consumption in 24 hours after surgery when compared to standard analgesics in surgical patients. <i>Sources: Bajracharya 2019; Coloma, 2001; Elokda, 2015; Haghighi, 2015; Kavak Akelma, 2014.</i>
Low GRADE	The use of intraoperative esmolol may result in little no difference in opioid consumption in PACU and the total postoperative period when compared to standard analgesics in surgical patients. <i>Sources: Bajracharya 2019; Celebi, 2014; Chia, 2004; Collard, 2007; Hamed, 2019; Hwang, 2013; Kavak Akelma, 2014; López-Álvarez, 2012; Moon, 2011; Said-Ahmed, 2009; Sultan, 2015; Valjus, 2006.</i>

Adverse events

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of intraoperative esmolol on hypotension and bradycardia when compared with standard analgesics in surgical patients. <i>Sources: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, different controls were used, in various surgeries and using different scales to assess postoperative pain. The number of patients per arm ranged from 15 to 50. All studies were single-centered RCTs.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	N (I/C)	Surgery type	Intervention	Control
RCTs included from Gelineau, 2018				
Collard, 2007	30/28/27 ¹	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, 1.0 mg·kg ⁻¹ then 5–15 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Remifentanyl 1.0 µg·kg ⁻¹ then 0.1–0.50 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ or fentanyl 1.0 µg·kg ⁻¹ then 50 µg boluses
Kavak Akelma, 2014	16/16/16 ²	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, 1.0 mg·kg ⁻¹ then 50 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Prior to induction: lidocaine 1.5 mg kg ⁻¹ or remifentanyl 10 µg. During surgery: 2 mg kg ⁻¹ min ⁻¹ lidocaine i.v. or 10 mL·h ⁻¹ placebo

López-Álvarez, 2012	30/30	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $5\text{--}15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Ketamine $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and remifentanyl $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $0.1\text{--}0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Said-Ahmed, 2009	30/30	Laparoscopic inguinal hernia repair	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $5\text{--}15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Fentanyl $1.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ then scheduled fentanyl boluses $50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30 min
Coloma, 2001	27/26	Gynaecologic laparoscopic surgery	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $5\text{--}15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Remifentanyl $1.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $0.025\text{--}0.125 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Smith, 1991	47/50	Ambulatory Surgery	Esmolol, $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 2 min then $100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ then $25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ after induction	Alfentanil ($16 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) then $0.80 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ until intubation then $0.20 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Valjus, 2006	25/25	Gynaecological laparoscopy	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $20 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Remifentanyl $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then remifentanyl $0.2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Kamal, 2005	30/30	Inguinal herniotomy	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $5\text{--}15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Ropivacaine wound infiltration
Celebi, 2014	30/30	Septorhinoplasty	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $0.05 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ + remifentanyl i.v. $0.05\text{--}0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + remifentanyl i.v. $0.05\text{--}0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ infusion during the procedure
Lee, 2014	20/20	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + Anesthesia maintenance with $1.5\text{--}2.0 \text{ vol\%}$ sevoflurane, with the effect-site target concentration of $4 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ remifentanyl in all groups
Öztürk, 2008	20/20	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $5\text{--}10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + premedicated with 2 mg of midazolam i.v. Presurgery: diclofenac, and 4 mg of dexamethasone i.v. Anaesthesia was induced with alfentanil and propofol.
Moon, 2011	27/27	Laparoscopic gynaecological surgery	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $30 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + Anesthesia maintenance with sevoflurane and $1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ remifentanyl
White, 2003 ¹	15/15	Ambulatory Surgery	Esmolol, 50 mg then $0.005 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + induction of anesthesia with fentanyl $1.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, and propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ i.v.

Haghighi, 2015	41/41	Lower limb orthopedic surgery	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30 min before induction then $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + induction with fentanyl ($2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), midazolam (2 mg), sodium thiopental ($3\text{-}5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and atracurium ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Anesthesia maintenance with isoflurane, nitrous oxide, and oxygen.
Hwang, 2013	28/28	Laparoscopic gynaecologic surgery	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $30 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	placebo; + anesthesia induction with $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propofol and $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ atracurium. Anesthesia maintenance with sevoflurane and $2.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ of remifentanyl + 4 mg of ondansetron end of surgery
Chia, 2004	49/48	Hysterectomy	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30 min before induction then $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + induction with fentanyl ($3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), thiopental ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and succinylcholine ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). After surgery PCA.
Dhir, 2015	30/30	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $0.05 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + premedicated as per departmental protocol: Prior to induction fentanyl $1.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ i.v. Anesthesia was induced with i.v. propofol $1\text{-}2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.
Bhawna, 2012	25/25	Lower abdominal surgery	Esmolol, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 20 min before induction then $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + induced by fentanyl ($3.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and propofol ($1.25\text{-}2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and Atracurium ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i.v. Analgesia maintained by fentanyl ($1.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) every 60 min.
Elokda, 2015	40/40	Arthroscopic shoulder surgery	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + anesthesia induction by fentanyl ($2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), followed by propofol ($1.5\text{-}2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i.v. Maintenance of anesthesia was carried out by continuous infusion of propofol ($5\text{-}8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$).
Lee, 2010	30/30	Laparoscopic Appendectomy	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ then $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ before extubation	Placebo; + propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and rocuronium $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ i.v. for induction. Anesthesia maintained with a continuous infusion of remifentanyl $0.2\text{-}0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and propofol $75\text{-}85 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Sultan, 2015	30/30	Gynecologic laparoscopic surgery	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $30 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + Anesthesia was induced by fentanyl ($1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and propofol ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Anesthesia was maintained by fixed-dose sevoflurane.
Additional RCTs				
Mahrose, 2020	30/30	Laparoscopic bariatric surgery	Esmolol, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo; + Sevoflurane and fentanyl during maintenance of anesthesia
Vahabi, 2018	28/28	Rhinoplasty	Esmolol, $5.0\text{--}10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Placebo + propofol ($50\text{--}100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) and remifentanyl ($0.2\text{--}0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) infusion
Hamed, 2019	44/44	Fertility Preserving Myomectomy	Esmolol-induced hypotensive anesthesia, $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ then $50\text{--}300 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Fentanyl was used as intraoperative analgesia/normotensive anesthesia
Bajracharya, 2019	45/45	Laparoscopic cholecystectomy	Esmolol, $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ during induction, then $5\text{--}15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	$1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ lidocaine i.v. bolus followed by an infusion

I: intervention, C: control, i.v.: intravenous

¹remifentanyl/fentanyl

²remifentanyl/lidocaine

Results

Esmolol versus standard care

1. Postoperative pain

Postoperative pain was assessed at PACU arrival, 6 hours, 12 hours, 24 hours and 48 hours post-surgery. Multiple studies reported pain on other time points as shown in the evidence tables. For these analyses, the most widely used time points are included as predefined in the PICO.

A lower score indicated less pain for all scales. In case data could not be pooled, results were summarized.

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

In total, ten studies reported postoperative pain at PACU arrival or at 0 to 5 minutes post-surgery (from now on defined as 'at PACU arrival'). As shown in figure 1, a mean difference (MD) of -1.15 (95% Confidence Interval (CI) -2.51 to 0.21) was found in favour of esmolol. This difference is considered clinically relevant.

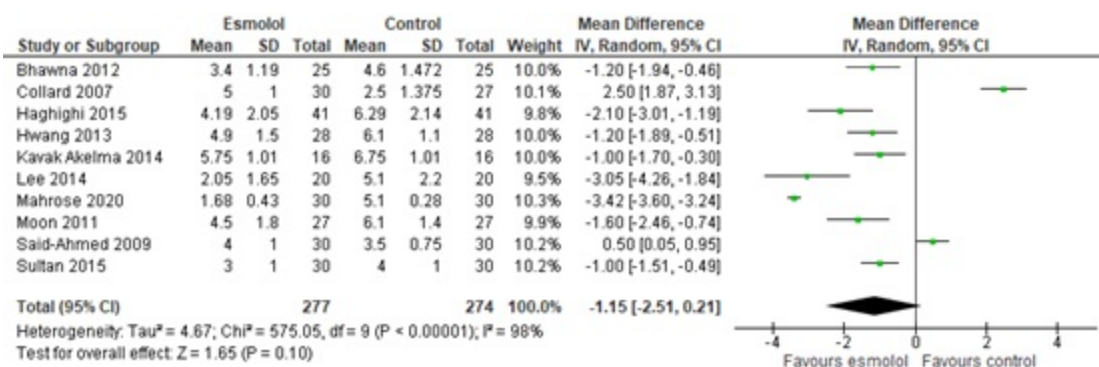


Figure 1. Pain scores at PACU arrival.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, additional data reporting pain scores at PACU arrival were found in three studies. These studies could not be included in the meta-analysis due to the following reasons: no absolute data were presented or data were only presented in medians. For all scales, a lower score indicated less pain.

Dhir (2015) reported VAS pain scores (0-10 cm) in means without SD. The esmolol group had a pain score of 1.8 and the control group of 4.77.

Elokda (2015) presented VAS pain scores (0-100 mm) in figures without absolute data. The esmolol group had a pain score of 38 and the control group of 57.

Celebi (2014) reported VAS (0-10) and VRS (0-4) scores for the control group in figures. The esmolol group had a pain score of 2.35 and the control group 4.8.

1.2 Postoperative pain at 6 hours post-surgery

Pain scores at 6 hours post-surgery were reported by four studies. As shown in figure 2, a MD of -1.25 (95% CI -1.87, -0.64) was found in favour of esmolol. This difference was considered clinically relevant.

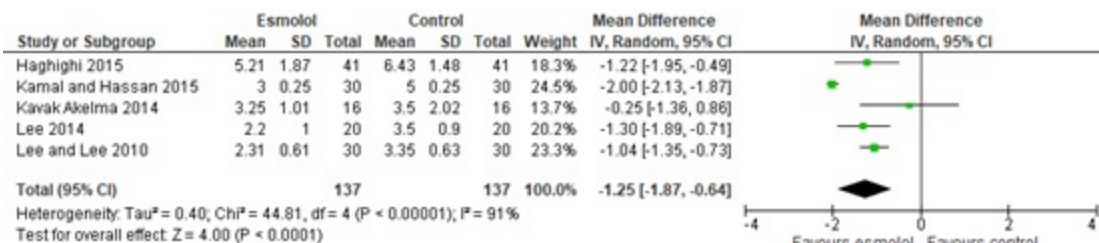


Figure 2. Pain scores at 6 hours post-surgery.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, one study reported pain scores that could not be pooled.

Elokda (2015) presented mean VAS scores from 0 to 100 mm in figures. Pain score in the esmolol group was 50 and in the control group 53. This is not in line with the pooled data.

1.3 Postoperative pain at 12 hours post-surgery

Three studies reported complete data of postoperative pain at 12 hours post-surgery. As shown in figure 3, a MD of -0.22 (95% CI -0.41, -0.04) was found in favour of esmolol. This difference was considered not clinically relevant.

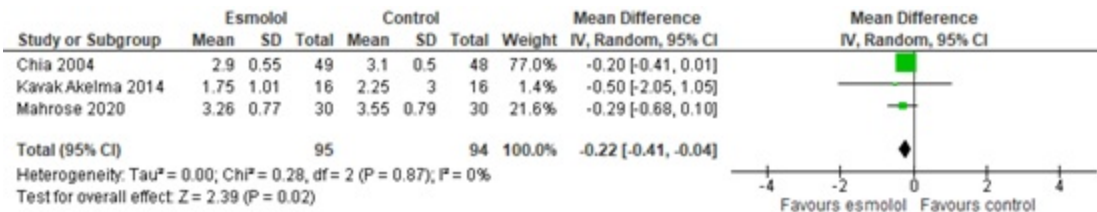


Figure 3. Pain scores at 12 hours post-surgery.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

Celebi (2014) reported mean VAS scores in figures. The esmolol group had a pain score of 1.15 and the control group 1.3.

Dhir (2015) presented mean pain scores in figures. Pain scores were 3.47 in the esmolol group and 2.6 in the control group.

Elokda (2015) presented mean VAS scores from 0 to 100 mm in figures. The pain score in the esmolol group was 52 in the control group and 66.

Bajracharya (2019) presented median postoperative pain scores at rest in figures. At 12 hours post-surgery, the VAS scores were similar in the esmolol group and the lidocaine group (both around 1).

1.4 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

In total, four studies reported pain scores at 24 hours post-surgery. As shown in figure 4, a MD of -0.22 (95% CI -0.47, 0.04) was found in favour of esmolol. This difference was considered not clinically relevant.

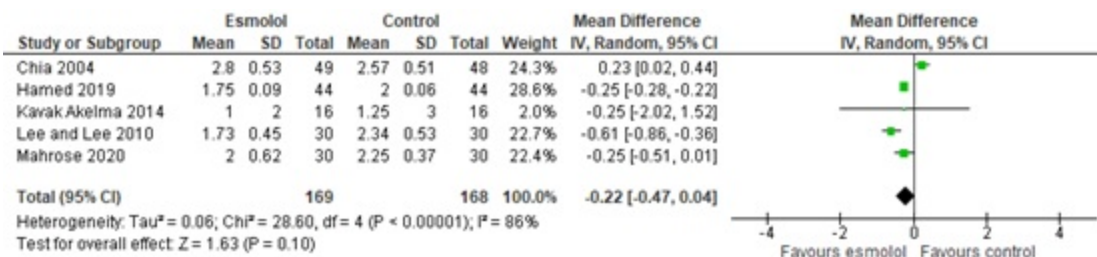


Figure 4. Pain scores at 24 hours post-surgery.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

Besides the pooled data, pain scores reported by three additional studies could not be pooled and are described below.

Celebi (2014) presented mean pain scores in figures. They reported a VAS score of 1.15 in the esmolol group and 1.4 in the control group.

Dhir (2015) presented mean pain scores in figures. At 24 hours, the esmolol group had a pain score of 1.13 and the control group 1.93.

Elokda (2015) reported mean VAS pain scores from 0 to 100 mm in figures. In the esmolol group, a pain score of 57 was found and in the control group 64.

1.5 Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Pain scores at 48 hours postoperatively were reported by **Chia (2004)** and **Celebi (2014)** in figures.

Chia (2004) reported a mean VAS score of 3.6 (SD 0.65) in the esmolol group and 3.46 (SD 0.57) in the control group. This difference was considered not clinically relevant.

Celebi (2014) reported a mean VAS of 1.65 in the esmolol group and 1.2 in the control group. This difference was considered not clinically relevant.

2. Postoperative opioid consumption

The consumption of rescue analgesics (opioids) is reported in a very heterogeneous manner in the included studies. Opioid doses were either reported as or converted to morphine milligram equivalent (MME) i.v. Postoperative opioid consumption was most commonly reported in PACU, 24 hours post-surgery and in the total postoperative period.

In PACU

Eight studies reported postoperative opioid consumption in PACU. As shown in figure 5, a MD of -3.81 (95% CI -4.94 to -2.68) was found in favour of esmolol. This difference is not clinically relevant.

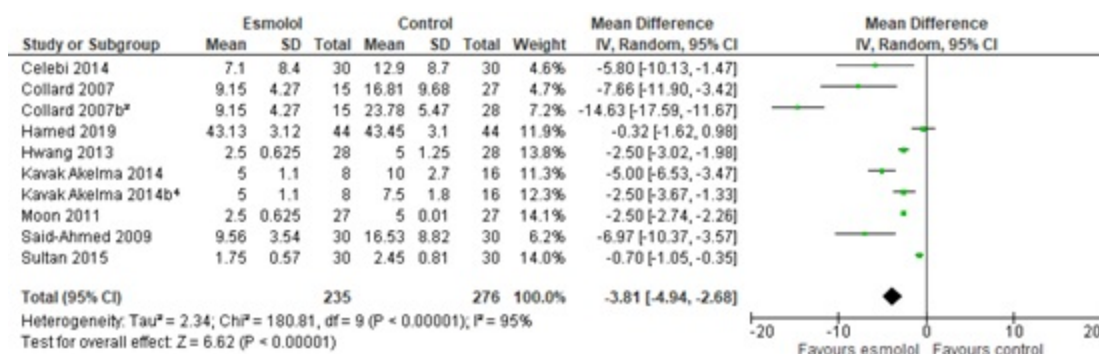


Figure 5. Postoperative opioid consumption in PACU.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

¹ Esmolol vs fentanyl

² Esmolol vs remifentanyl

³ Esmolol vs lidocaine

Additionally, postoperative opioid consumption from one study could not be pooled due to limited (absolute) data.

López-Álvarez (2012) presented postoperative morphine consumption in figures. The total consumption in PACU was lower in the esmolol group, which is in line with the pooled data.

In 24 hours

Four studies reported postoperative opioid consumption in 24 hours. As shown in figure 6, a MD of -15.13 (95% CI -26.03 to -4.23) was found in favour of esmolol. This difference is considered clinically relevant.

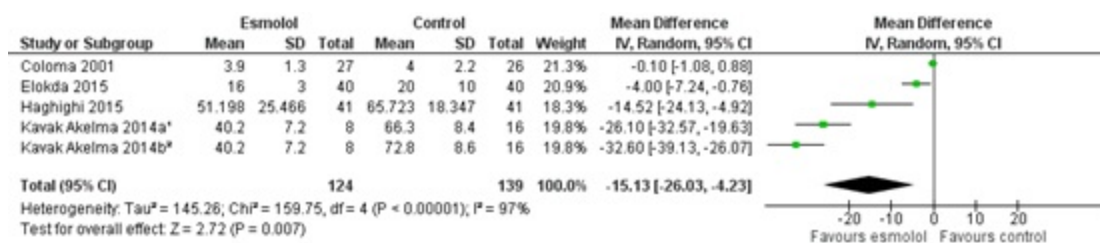


Figure 6. Postoperative opioid consumption 24 hrs.

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; i^2 : statistic heterogeneity; CI : Confidence Interval

¹ Esmolol vs remifentanyl

² Esmolol vs lidocaine

Total postoperative period

Six studies reported total postoperative opioid consumption. As shown in figure 7, a MD of -4.13 (95% CI -6.82, -1.44) was found in favour of esmolol. This difference is considered not clinically relevant.

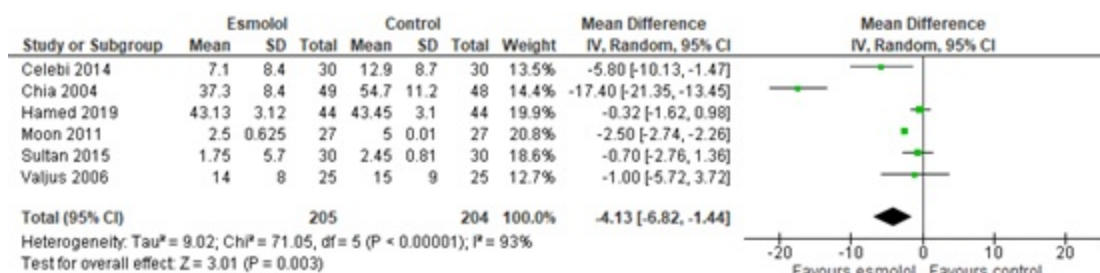


Figure 7. Opioid consumption in total postoperative period.

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; i^2 : statistic heterogeneity; CI : Confidence Interval

3. Adverse events

Data on the adverse events of interest -hypotension and bradycardia- were not provided. However, Gelineau (2018) did report additional information on change in heart rate and blood pressure in the included studies.

Gelineau (2018) stated that five studies noted no significant difference in heart rate between groups. In three studies, the intraoperative heart rate was lower compared to control at those time points and in one study, it was higher. Four studies noted a lower heart rate in the esmolol group at the majority or all of the time points measured intraoperatively. Two studies noted a higher heart rate in the esmolol group at most or all of the time points measured intraoperatively.

Gelineau (2018) reported that eight studies had no significant difference in the mean blood pressure between groups. Three studies noted significant lower blood pressure within the esmolol group only at some time points intraoperatively. Two studies noted a lower blood pressure in the esmolol group at the majority or all time points measured intraoperatively. Two studies noted a higher blood pressure in the esmolol group at most or all time points measured intraoperatively.

Gelineau (2018) concludes that no studies reported an increased incidence of clinically significant episodes of bradycardia or hypotension in the esmolol group.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding all outcome measures started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival** was downgraded by two levels because of conflicting results (inconsistency, -1) number of included patients and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours post-surgery** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias -1), and number of included patients and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 12 hours post-surgery** was downgraded by two levels because of the number of included patients (imprecision -2). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by two levels because of conflicting results (inconsistency -1), and number of included patients and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours post-surgery** was downgraded by one level because of the number of included patients (imprecision -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias: lack of blinding -1), number of included patients (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by one level because of and number of included patients and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is moderate (GRADE).

The level of evidence regarding the outcome measure **total postoperative opioid consumption** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias, -1), and the number of included patients and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is low (GRADE).

The level of evidence regarding the **adverse events (hypotension and bradycardia)** could not be graded.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of adding esmolol perioperatively to standard care in surgical patients on postoperative pain and postoperative opioid consumption?

P: patients	Surgical patients
I: intervention	Adding esmolol to standard analgesic methods (multimodal analgesia, opioid or local anesthesia)
C: control	Standard care
O: outcome measure	1 . Postoperative pain

2. Postoperative opioid consumption
3. Adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and adverse events and opioid consumption as an important outcome measure for decision making. The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain at rest: Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) or Verbal Rating Scale (VRS)) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival, 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery.

Opioid consumption was assessed in PACU, in 24 hours post-surgery in the total postoperative period.

Adverse events of interest were hypotension and bradycardia (as defined by the studies).

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR < 0.91$ or > 1.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 9-12-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 304 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT
- Published ≥ 2000
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Thirty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 5 studies were included.

Results

Twenty-five studies (of which 21 studies originated from one systematic review; Gelineau (2018) and 4 single RCTs (Mahrose, 2020; Vahabi, 2018; Hamed, 2019; Bajracharya, 2019) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijndatabase.

Referenties

- Bajracharya, J. L., Subedi, A., Pokharel, K., & Bhattarai, B. (2019). The effect of intraoperative lidocaine versus esmolol infusion on postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. *BMC anesthesiology*, 19(1), 1-9.
- Gelineau, A. M., King, M. R., Ladha, K. S., Burns, S. M., Houle, T., & Anderson, T. A. (2018). Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesthesia & Analgesia*, 126(3), 1035-1049.
- Hamed, J. M. E., & Ataalla, W. M. (2019). Esmolol infusion reduces blood loss and opiate consumption during fertility preserving myomectomy. *Anesthesia, essays and researches*, 13(3), 423.
- Mahrose, R., & Elgharabawy, W. (2020). Role of intraoperative beta blocker for morbid obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Sri Lankan Journal of Anaesthesiology*, 28(2).
- Vahabi, S., Rafieian, Y., & Abbas Zadeh, A. (2018). The effects of intraoperative esmolol infusion on the postoperative pain and hemodynamic stability after rhinoplasty. *Journal of Investigative Surgery*, 31(2), 82-88.

Clonidine

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van het toevoegen van clonidine aan de multimodale pijnbestrijding bij chirurgische patiënten?

Aanbeveling

Overweeg het perioperatief toedienen van clonidine als bloeddrukverlaging en sedatie gewenst zijn. Geef in andere gevallen de voorkeur aan andere multimodale componenten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van het perioperatief toedienen van clonidine bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen. Er werden alleen (systematic reviews van) RCT's geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was.

Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en postoperatief gebruik van opioïden en bijwerkingen waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn in de verkoeper zijn twee studies geïnccludeerd die beiden een klinisch relevant effect in het voordeel van clonidine lieten zien. Er is afgewaardeerd voor het klein aantal patiënten, waardoor er lage bewijskracht is.

Pijnscores op 4 tot 8 uur werden slechts in één studie gerapporteerd. Hoewel ook weer de verschillen klinisch relevant waren in het voordeel van clonidine, is er afgewaardeerd tot lage bewijskracht voor imprecisie vanwege de kleine studiepopulatie.

Op latere tijdstippen (24 en 48 uur) lijkt er minder overtuigend bewijs.

Postoperatieve pijn in 24 uur had een redelijke bewijskracht, maar geen klinisch relevante verschillen. Op 48 uur hebben we afgewaardeerd voor risico op bias en een kleine studiepopulatie. De werkgroep kwam uit op een lage bewijskracht en er werd geen klinisch relevant verschil gevonden.

Voor postoperatief opioïdengebruik is geen literatuur geïnccludeerd voor de periode op de verkoeper.

Daarom konden we op basis van de literatuur geen conclusies trekken.

Zowel op 24 uur postoperatief als gedurende de totale postoperatieve periode kwam de werkgroep uit op een lage bewijskracht. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden.

De bijwerkingen hypotensie, bradycardie en postoperatieve sedatie werden meegenomen in deze analyse.

Waarschijnlijk is de incidentie van hypotensie en bradycardie hoger bij clonidinegebruik, maar de bewijskracht daarvoor was redelijk. We vonden ook een klinisch relevant verschil.

Postoperatieve sedatie werd niet gerapporteerd en daarom kan de werkgroep over deze uitkomstmaat geen uitspraak doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate postoperatieve pijnstilling te hebben, met zo min mogelijk

weinig complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om indien mogelijk het gebruik van opioïden te beperken. Hierdoor zal het risico op de bijwerkingen door opioïden afnemen, zoals obstipatie, sufheid en postoperatieve misselijkheid en braken. Het potentiële toenemende risico op hypotensie moet wel in acht genomen worden.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van clonidine is niet in kaart gebracht. Met het oog op het gebruik van middelen zal het gebruik van clonidine waarschijnlijk niet leiden tot hogere kosten. Ten opzichte van de alfa-2 agonist dexmedetomidine is clonidine goedkoper. Het is onduidelijk of het toedienen van clonidine leidt tot kortere opnameduur in het ziekenhuis en de daarbij behorende kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen evaluaties gedaan met betrekking tot de aanvaardbaarheid, implementatie en haalbaarheid van toediening van clonidine. De toediening van clonidine vraagt geen extra inzet van zorgverleners en geen ander materiaal.

Clonidine behoort tot de standaard anesthesiemiddelen en is daardoor breed op operatiekamers beschikbaar. Omdat clonidine meestal als eenmalige (of eventueel als herhaalde) bolus wordt toegediend, is het qua implementatie makkelijker als multimodale componenten die continu via een perfusor worden toegediend. De langere halfwaardetijd van clonidine zou vanuit stuurbaarheid als nadeel gezien kunnen worden vergeleken met bv dexmedetomidine of esmolol.

Er worden verder geen problemen voorzien ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van perioperatief clonidine gebruik.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Slechts een klein aantal studies laten een lagere pijnscore zien door toediening van clonidine, waarbij het relatief beperkte analgetische effect alleen in de vroege postoperatieve fase te zien is. Er is geen verschil in pijnscore na 24 en 48 uur en ook het postoperatieve opioïdengebruik lijkt niet verminderd door clonidine. Clonidine geeft waarschijnlijk een hogere incidentie van hypotensie en bradycardie. Dit hoeft niet altijd nadelig te zijn, maar moet meegenomen worden in de risk-benefit afweging vooral ook vergeleken met andere multimodale componenten met een lager risicoprofiel.

Onderbouwing

Achtergrond

Multimodale pijnbestrijding wordt gezien als standard of care perioperatief. Verschillende niet-opioïden worden hiervoor gebruikt, waaronder clonidine en dexmedetomidine (Alfa-2 agonisten). Voor deze middelen is het belangrijk om niet alleen naar het analgetische effect te kijken maar ook om dit af te wegen tegen mogelijke bijwerkingen zoals hypotensie, bradycardie en sedatie.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Low GRADE	Perioperative use of clonidine may result in lower postoperative pain scores at PACU arrival when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Kumari, 2015; Mirhosseini, 2017.</i>
Low GRADE	Perioperative use of clonidine may result in lower postoperative pain scores at 4 to 8 hours post-surgery when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Mirhosseini, 2017.</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of clonidine likely results in little to no difference in postoperative pain scores at 24 hours post-surgery when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Fernandes, 2018; Turan, 2016.</i>
Low GRADE	Perioperative use of clonidine may result in little to no difference in postoperative pain scores at 48 hours post-surgery when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Fernandes, 2018; Turan, 2016.</i>

Postoperative analgesic consumption

No GRADE	No evidence was found regarding the perioperative use of clonidine on postoperative analgesic consumption in PACU when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: -</i>
Low GRADE	Perioperative use of clonidine may result in little to no difference in postoperative analgesic consumption in 24 hours and in the total postoperative period when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Fernandes, 2018; Kumari, 2015; Sanchez Munoz, 2017; Turan, 2016.</i>

Adverse events

Moderate GRADE	Perioperative use of clonidine likely results in a higher incidence of hypotension when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Demiri, 2019; Kumari, 2015; Mirhosseini, 2017.</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of clonidine likely results in a higher incidence of bradycardia when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Demiri, 2019 Kumari, 2015.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the perioperative use of clonidine on postoperative sedation when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Three systematic reviews and three RCTs were included in the summary of literature.

Demiri (2019) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, and LILACS databases until July 2018. RCTs were eligible with patients undergoing major noncardiac surgery receiving α_2 -adrenoceptor agonist (dexmedetomidine or clonidine) perioperatively. Out of the 56 RCTs included in the quantitative analysis, 16 studies clonidine and were therefore included in the current literature analysis.

Sanchez Munoz (2017) searched PubMed/MEDLINE until November 2014. RCTs with patients receiving systemic clonidine perioperatively. A total of 57 RCTs were included in the qualitative analysis (clonidine N=7,408; placebo N=6,836; other drugs N=501) and 16 RCTs in the quantitative analysis.

Turan (2016) updated a meta-analysis of Blaudszun (2012). Seven RCTs were included reporting 24-hour pain results after perioperative clonidine or placebo. In total, data of 802 patients was reported.

In table 1 an overview of study characteristics is provided. More detailed study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Table 1: Overview of the included studies.

Study, year	N (I/C)	Surgery type	Intervention	Control
Systematic reviews				
Demiri, 2019	4,868 ²	Major surgery (noncardiac)	Clonidine (dose range 1-6 mcg/kg)	Placebo
Sanchez Munoz, 2017 ¹	7,408/6,836	Various	Systemic (i.v., IM, PO, TTS) clonidine before, during, or after surgery (dose range 0.5-5 mcg/kg)	Placebo
Turan, 2016	384/418	Various	Systemic clonidine (i.v., IM, subcutaneous, PO, TTS) before, during, or after surgery	Placebo or no treatment
Randomised controlled trials				
Fernandes, 2018	22/20	C-section	Clonidine i.v. 75 µg + spinal placebo	Placebo
Kumari, 2015	30/30/30	Ear-nose-throat	A) Clonidine i.v. 3 µg/kg bolus followed by clonidine infusion at 0.3 µg/kg/hr B) Clonidine i.v. 3 µg/kg bolus followed by placebo infusion	Placebo bolus + placebo infusion
Mirhosseini, 2017	30/30	Laparoscopic cholecystectomy	Clonidine 0.2 mg PO; 90 min before induction	Vitamin C (placebo)

IM: intramuscular, i.v.: intravenous, PO: per os, TTS: transdermal therapeutic systems

¹An additional 501 patients received other drugs (third arm) but this was excluded from this analysis

²Total number of patients receiving clonidine, dexmedetomidine or placebo

Results

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

Kumari (2015) reported mean postoperative VAS scores in PACU. In the clonidine group where only a bolus was given, pain scores were lower than in the placebo group (2.20 ± 1.31 vs. 4.46 ± 1.35 ; MD -2.26, 95% CI -2.93, -1.59). In the clonidine group where both a bolus and a continuous infusion were given, pain scores were also lower than in the placebo group (1.70 ± 1.29 vs. 4.46 ± 1.35 ; MD -2.76, 95% CI -3.43, -2.09). Differences between clonidine groups compared with placebo were clinically relevant in favour of clonidine.

Mirhosseini (2017) reported post-laparoscopic shoulder pain after emergence from anesthesia. After emergence from anesthesia, mean pain score was lower in the clonidine group (6.4 ± 1.9 vs. 7.4 ± 0.6 ; MD -1.00, 95% CI -1.71, -0.29). This difference was clinically relevant in favour of clonidine.

1.2 Postoperative pain at 4 to 8 hours

Mirhosseini (2017) reported post-laparoscopic shoulder pain at 4 and 8 hours post-surgery. At 4 hours, mean pain score was lower in the clonidine group (5.1 ± 2.1 vs. 6.6 ± 1.2 ; MD -1.50, 95% CI -2.37, -0.63). This difference was clinically relevant in favour of clonidine.

At 8 hours, mean pain score was lower in the clonidine group (3.5 ± 2.2 vs. 5.4 ± 2.1 ; MD -1.90, 95% CI -2.99, -0.81). This difference was clinically relevant in favour of clonidine.

1.3 Postoperative pain at 24 hours

Turan (2016) reported pooled postoperative pain at 24 hours post-surgery extracted from seven RCTs. The results are presented in figure 1. A mean difference (MD) of -0.20 (95% CI -0.89, 0.49) was found in favour of clonidine. This difference was not clinically relevant.

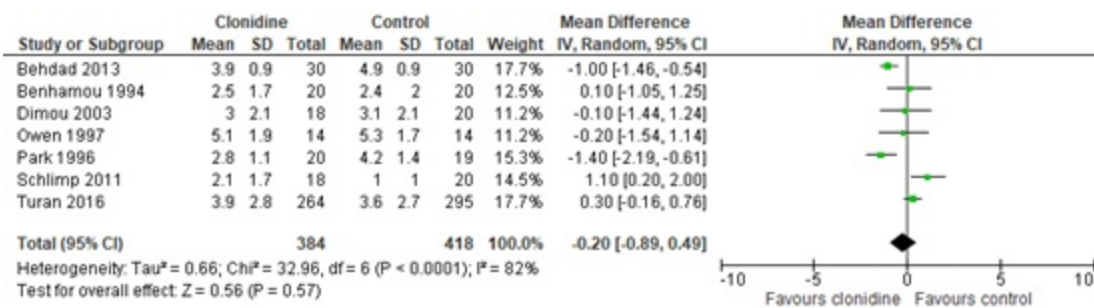


Figure 1. Postoperative pain at 24 hours post-surgery.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition, **Fernandes (2018)** reported pain scores at 24 hours post-surgery in figures. All pain scores at rest were quite low, in the clonidine group approximately 0.4 and in the placebo group approximately 0.7.

1.4 Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Turan (2016) reported pooled postoperative pain at 48 hours post-surgery extracted from four RCTs. The results are presented in figure 2. An MD of -0.01 (95% CI -0.38, 0.37) was found in favour of clonidine. This difference was not clinically relevant.

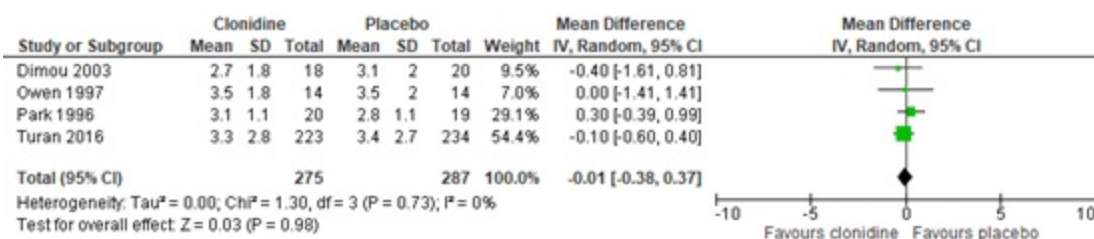


Figure 2. Postoperative pain at 48 hours post-surgery.

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition, **Fernandes (2018)** reported pain scores at 48 hours post-surgery in figures. Again, all pain scores at rest were low, in the clonidine group approximately 0.3 and in the placebo group approximately 0.0.

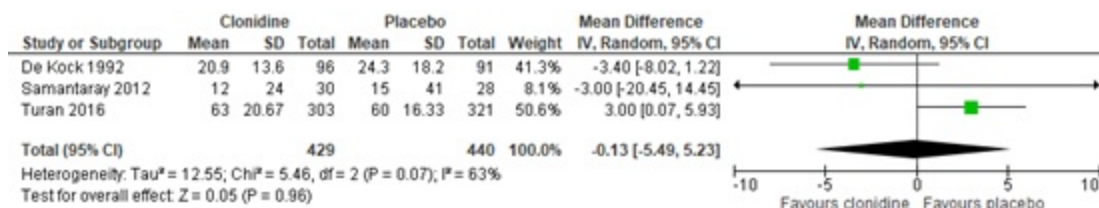
2. Postoperative analgesic consumption

2.1 In PACU

No studies were included that reported postoperative analgesic consumption in PACU.

2.2 In 24 hours

Sanchez Munoz (2017) and **Turan (2016)** reported postoperative analgesic consumption. Data were extracted from two RCTs from the systematic review of Sanchez Munoz (2017): De Kock (1992) and Samantaray (2012). The results are presented in figure 3. An MD of -0.13 (95% CI -5.49, 5.23) was found in favour of clonidine. This difference was not clinically relevant.



In addition to the pooled data, **Kumari (2015)** reported cumulative rescue fentanyl required. In the clonidine group, 25 mcg was required for one patient and in the placebo group 1550 mcg was required for a total of 26 patients. This was clinically relevant in favour of clonidine.

2.3 In total postoperative period

Turan (2016) reported median postoperative opioid consumption within 72 hours after surgery. In the clonidine group, 63 mg MME (IQR 30-154) was found and in the placebo group 60 mg (IQR 30-128). This difference was considered not clinically relevant.

Fernandes (2018) registered opioid needs during hospital stay. No raw data was reported, however, but there were no differences for tramadol (opioid) consumption ($P = .825$) and none of the patients needed morphine at any time.

3. Adverse events

3.1 Hypotension

In **Demiri (2019)** undesirable hypotension (requiring the administration of a drug to correct it) was reported in 13 RCTs. The pooled analysis revealed that the incidence of intraoperative hypotension was significantly higher with clonidine than with placebo, with an RR of 1.85 (95% CI 1.00, 2.65) in favour of the control group. The analyses of subgroups defined in terms of dose and type of administration revealed no differences between subgroups.

Kumari (2015) reported hypotension in 2 out of 30 (6.7%) patients in the clonidine group and 0 out of 30 in the placebo group (RR 5.00 (95% CI 0.25, 99.95) in favour of the control group).

Mirhosseini (2017) reported hypotension in 1 out of 30 (3.3%) in the clonidine group and 0 out of 30 in the placebo group (3.00 (95% CI 0.13, 70.83) in favour of the control group).

3.2 Bradycardia

In **Demiri (2019)** undesirable bradycardia (requiring the administration of a drug to correct it) was reported in 10 RCTs. The pooled analysis revealed an RR of 1.22 (95% CI 0.89, 2.24). This difference was clinically relevant in favour of placebo. No differences between subgroups were identified in the subgroup analyses by dose or type of administration.

Kumari (2015) reported bradycardia in 1 out of 30 (3.3%) patients in the clonidine group and 0 out of 30 in the placebo group (3.00 (95% CI 0.13, 70.83) in favour of placebo).

3.3 Postoperative sedation

No studies were included that reported postoperative sedation.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as 'high' since the included studies were all (systematic reviews of) RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival** was downgraded by 2 levels because of number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 8 hours post-surgery** was downgraded by 2 levels because of number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours post-surgery** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is low.

No evidence was found regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU**.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and conflicting results (inconsistency, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption in total postoperative period** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and imprecision (-1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** was downgraded by 1 level because of a low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **bradycardia** was downgraded by 1 level because of number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

No evidence was found regarding the outcome measure **postoperative sedation**.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness of adding clonidine to standard care in surgical patients on postoperative pain, adverse events and rescue analgesic consumption?

P: patients Surgical non-cardiac patient
I: intervention Adding perioperative systemic clonidine to standard analgesic methods (multimodal analgesia, opioid or local anesthesia)
C: control Standard care
O: outcome measure Postoperative pain
Postoperative opioid consumption
Adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered acute postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events, as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain (at rest): Validated pain scale (VAS or NRS) at PACU arrival, 6, 12, 24 and 48 hours in rest or at mobilization. Postoperative opioid consumption was defined as the total consumption in the first 24 hours after surgery in milligram morphine equivalents (MME).

Adverse events of interest were bradycardia, hypotension and postoperative sedation. The definitions were not defined a priori, but the definitions used in the studies were applied.

For pain, the working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point scale and 10 mm on a 100 mm scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg MME between groups was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR <0.91 or >1.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 17-9-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. One search was performed for systematic reviews (SRs) and one for randomized controlled trials (RCTs). The systematic literature search resulted in 282 hits for SRs and 484 for RCTs. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT
- Published $\geq$ 2000
- Patients $\geq$ 18 years
- Conform PICO

Studies administering neuraxial clonidine and intrathecal clonidine were excluded. Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening.

After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and six studies were included.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic μ 2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312-22. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb. PMID: 22546966.
- Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events attributed to μ 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Dec;123(6):795-807. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.029. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31623842.
- Fernandes HS, Bliacheriene F, Vago TM, Corregliano GT, Torres ML, Francisco RP, Ashmawi HA. Clonidine Effect on Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial of Different Routes of Administration. *Anesth Analg*. 2018 Jul;127(1):165-170. doi: 10.1213/ANE.0000000000003319. PMID: 29596102.
- Kumari I, Naithani U, Harsha, Singhal Y, Khemraj M, Madhan MC. Clonidine as an adjuvant in monitored anesthesia care for ENT surgeries: a prospective, randomized, double blind placebo controlled study. *Anaesthesia, pain and intensive care*. 2015 April; 19(3): 260-268.
- Mirhosseini H, Avazbakhsh MH, Hosseini Amiri M, Entezari A, Bidaki R. Effect of Oral Clonidine on Shoulder Tip Pain and Hemodynamic Response After Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Double Blind Study. *Anesth Pain Med*. 2017 Jan 8;7(6):e61669. doi: 10.5812/aapm.61669. PMID: 29696127; PMCID: PMC5903390.
- Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017 May;38:140-153. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.02.003. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28372656.
- Turan A, Babazade R, Kurz A, Devereaux PJ, Zimmerman NM, Hutcherson MT, Naylor AJ, Ali Sakr Esa W, Parlow J, Gilron I, Honar H, Salmasi V, Sessler DI. Clonidine Does Not Reduce Pain or Opioid Consumption After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2016 Sep;123(3):749-57. doi: 10.1213/ANE.0000000000001356. PMID: 27537762.

Dexmedetomidine

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van het toevoegen van dexmedetomidine aan de multimodale pijnbehandeling bij chirurgische patiënten?

Aanbeveling

Zet dexmedetomidine niet in als eerste keus voor pijnbehandeling.

Overweeg het intra-operatieve gebruik van dexmedetomidine i.v. alleen bij patiënten met relatief hoge hartfrequentie én hoge bloeddruk ondanks voldoende diepe anesthesie.

Houd rekening met de mogelijkheid van ernstige bradycardie. Begin met een lage dosering continu of een laag gedoseerde oplaaddosis.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van het toevoegen perioperatief dexmedetomidine, vergeleken met standard zorg of placebo, bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen. Er werden een systematische review met 24 relevante studies en 14 individuele (additionele) RCT's geïnccludeerd. De studies includeerden 15 tot 68 patiënten per arm. De gemiddelde leeftijd van patiënten varieerde van 24 jaar tot 73 jaar. De chirurgische ingrepen die zij ondergingen waren divers.

Postoperatieve pijn gemeten op 6 en 24 uur postoperatief was de cruciale uitkomstmaat en het postoperatief gebruik van opioïden en adverse events was een belangrijke uitkomstmaat voor klinische besluitvorming. De literatuur omvat studies bij patiënten in dagbehandeling en bij patiënten met een langere ziekenhuisopname.

De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat postoperatieve pijn op 6 en 24 uur was laag tot redelijk. Hiermee is de overall bewijskracht ook laag tot redelijk. Op 6 en 24 uur na de operatie was de pijnscore van de patiënten die dexmedetomidine kregen lager dan de pijnscore van de patiënten in de controlegroep. Het verschil bereikte echter niet de grens van klinische relevantie (-0.93 en -0.84 op 6 uur en -0.47 en -0.55 op 24 uur na operatie bij een grens van 1 / 10 punten verschil).

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaat postoperatief gebruik van opioïden is laag. Het postoperatief gebruik van opioïden lag lager in de interventie groep, maar de verschillen bereikten de grens van klinische relevantie niet (-6.76 mg en -8.54 mg bij een grens van 10 mg).

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaat hypotensie is laag tot redelijk. Intra-operatieve en postoperatieve hypotensie heeft een hogere incidentie bij patiënten die dexmedetomidine kregen, dit is een klinisch relevant verschil.

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaat bradycardie is redelijk tot hoog. Intra-operatieve en postoperatieve bradycardie heeft een hogere incidentie bij patiënten die dexmedetomidine kregen, dit is een klinisch relevant verschil.

De auteurs van Demiri (2019) geven aan dat intra-operatieve hypotensie en postoperatieve bradycardie niet optraden bij een bolusdosering van dexmedetomidine van minder dan 0,5 µg/kg of als dexmedetomidine alleen continu werd toegediend (zonder bolus). Maar er zijn twijfels over de evidence van de dosisafhankelijkheid van deze bijwerkingen. Daarnaast is er een discussie of een dergelijk lage dosering aan de ene kant wel veilig is, maar waarschijnlijk wel minder effectief is. Een beperking is dat de search van Demiri (2019) slechts tot en met 2018 was.

Belangrijk om mee te nemen in de overwegingen is de POFA-trial van Beloeil (2021). Deze studie werd niet meegenomen in de analyse van het analgetische effect omdat studies die geen placebo als controle hadden (hier remifentanil als controle) werden geëxcludeerd. Deze trial (n=316) werd vervroegd beëindigd in verband met het optreden van ernstige bradycardie bij vijf patiënten in de dexmedetomidine groep vooral bij hogere dosering en op het moment van een additionele vagale stimulatie namelijk CO₂-insufflatie voor laparoscopie.

De literatuur alleen kan onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom mede gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate postoperatieve pijnbehandeling te hebben, met zo min mogelijk weinig complicaties. De voorkeur gaat ernaar uit om indien mogelijk het gebruik van opioïden te beperken. Hierdoor zal het risico op de bijwerkingen door opioïden afnemen, zoals obstipatie, sufheid en postoperatieve misselijkheid en braken.

Het potentiële toegenomen risico op hypotensie en bradycardie moet wel in acht genomen worden.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van dexmedetomidine is nog niet in kaart gebracht. Dexmedetomidine is een relatief duurder middel ten opzichte van andere middelen.

Het is onduidelijk of het toedienen van dexmedetomidine leidt tot kortere opnameduur in het ziekenhuis en de daarbij behorende kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen evaluaties gedaan met betrekking tot de aanvaardbaarheid, implementatie en haalbaarheid van toediening van dexmedetomidine. De toediening van dexmedetomidine vraagt geen extra inzet van zorgverleners en geen ander materiaal. Dexmedetomidine is niet standaard beschikbaar op de meerderheid van de operatiekamers.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Lagere postoperatieve pijnscores zowel na 6 uur als ook na 24 uur in combinatie met een vermindering van het opioïdengebruik na 24 uur spreken voor een klinisch, maar beperkt analgetisch effect van dexmedetomidine.

Dexmedetomidine geeft een verhoogd risico op bradycardie en hypotensie. Hierbij lijken een hogere dosering en een moment van additionele vagale stimulatie, zoals CO₂-insufflatie voor laparoscopie, mogelijk belangrijke factoren te zijn.

In vergelijking met andere multimodale componenten met een lager risicoprofiel lijkt dexmedetomidine niet de eerste keuze te zijn. Als een patiënt bij voldoende diepe anesthesie intra-operatief hypertensief en tachycard is, dan kan dexmedetomidine met zijn bloeddruk en hartfrequentie verlagend effect en zijn (beperkt) analgetisch effect als multimodale component overwogen worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Multimodale pijnbehandeling wordt gezien als standard of care perioperatief. Verschillende niet-opioïden worden hiervoor gebruikt, waaronder dexmedetomidine en clonidine (Alfa-2 agonisten). Voor deze middelen is het belangrijk om niet alleen naar het analgetische effect te kijken maar ook om dit af te wegen tegen mogelijke hemodynamische bijwerkingen zoals hypotensie en bradycardie.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Low GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine may result in little to no difference in postoperative pain at 6 hours when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Bielka, 2018; Nikoubakht, 2021; Wang, 2018; Wu, 2022; Xu, 2021; Ye, 2021</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine likely results in little to no difference in postoperative pain at 24 hours when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Bielka, 2018; Chen, 2021; Chilkoti, 2020; Du, 2019; Efe Mercanoglu, 2022; Hadi, 2019; Liu, 2022; Nikoubakht, 2021; Rekatsina, 2021; Shu, 2022; Wang, 2018; u, 2021; Ye, 2021</i>

Postoperative analgesic consumption in 24 hours

Low GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine may result in little to no difference in postoperative analgesic consumption in 24 hours when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Bielka, 2018; Chilkoti, 2020; Efe Mercanoglu, 2022; Hadi, 2019; Rekatsina, 2021; Wang, 2018</i>

Adverse events

Moderate GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine likely results in a higher incidence of intraoperative hypotension when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Demiri, 2019</i>
Low GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine may result in a higher incidence of postoperative hypotension when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Demiri, 2019</i>
High GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine results in a higher incidence of intraoperative bradycardia when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Demiri, 2019</i>
Moderate GRADE	Perioperative use of dexmedetomidine likely results in a higher incidence of postoperative bradycardia when compared to standard analgesics or standard care in adult patients undergoing surgery. <i>Source: Demiri, 2019</i>

Samenvatting literatuurDescription of studies

Two systematic reviews and 14 additional RCTs were included in the summary of literature.

Wang (2018) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed and Embase until April 2016. RCTs were eligible with patients undergoing surgery receiving α_2 -adrenoceptor agonist (dexmedetomidine) perioperatively, compared with placebo. Studies comparing dexmedetomidine with non-placebo control were excluded. A total of 40 RCTs were included in the quantitative analysis. Studies reporting the outcomes that were relevant for the current literature summary were included. In total, 24 RCTs from **Wang (2018)** were included in the current summary. This review was included for the outcome measures of postoperative pain (6 and 24 hours) and postoperative opioid consumption (24 hours).

Demiri (2019) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, and LILACS databases until July 2018. RCTs were eligible with patients undergoing major noncardiac surgery receiving α_2 -adrenoceptor agonist (dexmedetomidine or clonidine) perioperatively. Out of the 56 RCTs included in the quantitative analysis, 40 studies administered dexmedetomidine as study drug and were therefore included in the current literature analysis. This review was included for the outcome measures of adverse events. No additional studies were included for this outcome measure after the search date.

In table 1 an overview of study characteristics is provided. More detailed study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Table 1: Overview of the included studies

Study, year	Intervention	Dosage	Control	Surgery type	N (I/C)
Systematic reviews					
Wang, 2018	Dexmedetomidine	-	Placebo	All surgery	
Demiri, 2019	Dexmedetomidine	-	Placebo	Major surgery (noncardiac)	4,868 ¹
Randomized controlled trials from Wang					
Abdel-Meguid, 2013	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg + 0.6µg/kg/h	placebo	Cardiac surgery	15/15
Altindis, 2008	i.v. DEX during general anesthesia	0.5 µg/kg/hr	placebo	Lower abdominal surgery	20/20
Bakhamees, 2007	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg + 0.6µg/kg/h	placebo	Laparoscopic gastric bypass	40/40
Cheung, 2014	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg + 0.5µg/kg/h	placebo	Colorectal surgery	50/46
Cho, 2015	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.4µg/kg/h	placebo	Laparoscopic gastrectomy	46/44
Ham, 2014	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg	placebo	Ortognathic surgery	36/34
Harsoor, 2014	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg + 0.5 µg/kg/h	placebo	Abdominal surgery	20/20
Jung, 2015	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg	placebo	Nasal surgery	19/19
Kim, 2013 [ref 41]	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg	placebo	Laparoscopic hysterectomy	30/30
Kim, 2015 [56]	i.v. DEX during general anesthesia	0.4µg/kg/h	placebo	Orthopedic surgery	58/57
Lawrence, 1997	i.v. DEX during general anesthesia	2µg/kg	placebo	Orthopedic, urological, or general surgery	25/25
Lee, 2013 [ref 43]	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg	placebo	Laparoscopic hysterectomy	29/28
Lee, 2016 [ref 60]	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg	placebo	VATS	50/50
Mizrak, 2010	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg	placebo	General surgery	30/30

Mohamed, 2014	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	Abdominal surgery	25/25
Naik, 2016	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg + 0.5µg/kg/h	placebo	Lumbar spinal surgery	68/63
Ozkose, 2006	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg + 0.2µg/kg/h	placebo	Lumbar surgery	20/20
Park, 2012	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	Laparoscopic cholecystectomy	21/21
Peng, 2015	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.4µg/kg/h	placebo	Craniotomy	38/38
Shin, 2013	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	Gynecological surgery	21/21
Song, 2016a [ref 58]	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.2-0.5µg/kg/h	placebo	Craniotomy	26/26
Song, 2016b [ref 63]	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg	placebo	Lumbar spinal surgery	52/53
Tufanogullari, 2008	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg	placebo	Laparoscopic bariatric surgery	20/20
Wang, 2015	i.v. DEX during general anesthesia	1µg/kg	placebo	Gastrectomy	20/20
Additional Randomised controlled trials after 2016					
Bielka, 2018	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	laparoscopic cholecystectomy	30/30
Chen, 2021	DEX postoperative	1µg/kg + 0.3µg/kg/h	placebo	Lung cancer: radical resection for rectal cancer	58/58
Chilkoti, 2020	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	laparoscopic cholecystectomy	40/40
Du, 2019	i.v. DEX during general anesthesia	0.6µg/kg/h	placebo	laparoscopic cholecystectomy	20/20
Efe Mercanoglu, 2022	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	Laparoscopic Cholecystectomy	30/30
Ge, 2016	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg/h	placebo	Abdominal Hysterectomy	32/32
Hadi, 2019	DEX postoperative	0.5µg/kg/h	placebo	lumbar foraminotomy surgery	20/20
Liu, 2022	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.2µg/kg/h	placebo	Radical Gastrectomy for Gastric Cancer	43/43

Nikoubakht, 2021	i.v. DEX during general anesthesia	0.2µg/kg/h	placebo	posterior spinal fusion surgery	29/29
Rekatsina, 2021	i.v. DEX during general anesthesia	0.9µg/kg + 0.15µg/kg/h	placebo	Abdominal Gynecological Surgery	26/26
Shu, 2022	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.5µg/kg/h	placebo	Thyroid Cancer Surgery	40/40
Wu, 2022	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.2µg/kg/h	placebo	laparoscopic hysteromyomectomy	54/52
Xu, 2021	i.v. DEX during general anesthesia	0.5µg/kg + 0.4µg/kg/h	placebo	laparoscopic hysterectomy	40/40
Ye, 2021	i.v. DEX during general anesthesia	0.4/0.6/0.8µg/kg/h	placebo	laparoscopic cholecystectomy	30/30/30/30

¹Total number of patients receiving clonidine, dexmedetomidine or placebo
DEX=Dexmedetomidine

Results

In case data could be pooled in a meta-analysis, means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005).

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at 6 hours

Of the studies included in Wang (2018), 21 studies reported postoperative pain 6 hours after surgery. The individual mean differences can be found in the evidence table of this summary or in the systematic review (**Wang, 2018**). Absolute results were not reported and therefore, the results of studies from **Wang (2018)** were not pooled with results of the included individual RCTs. The pooled MD was -0.93 (95% CI -1.34 to -0.53), in favour of the intervention group receiving dexmedetomidine. This difference did not reach the threshold for clinical relevance (1 / 10 points).

Five of the additional RCTs reported postoperative pain 6 hours after surgery and were pooled in a meta-analysis, as shown in figure 1. The pooled MD was -0.84 (95% CI -1.17 to -0.52), in favour of the intervention group receiving dexmedetomidine. This difference did not reach the threshold for clinical relevance (1/10 points). This result is in line with the pooled result of Wang (2018).

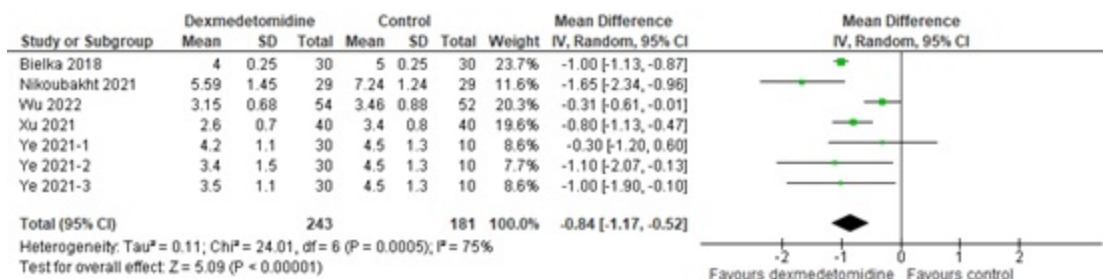


Figure 1. Postoperative pain at 6 hours post-surgery

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

1.2 Postoperative pain at 24 hours

Of the studies included in **Wang (2018)**, eight studies reported postoperative pain 24 hours after surgery. The individual mean differences can be found in the evidence table of this summary or in the systematic review (**Wang, 2018**). The pooled MD was -0.47 (95% CI -0.83 to -0.11), in favour of the intervention group receiving dexmedetomidine. This difference does not reach the threshold for clinical relevance (1 / 10 points).

Twelve of the additional RCTs reported postoperative pain 24 hours after surgery and were pooled in a meta-analysis, as shown in figure 2. The pooled MD was -0.55 (95% CI -0.82 to -0.28), in favour of the intervention group receiving dexmedetomidine. This difference does not reach the threshold for clinical relevance (1/10 points). This result is in line with the pooled result of **Wang (2018)**.

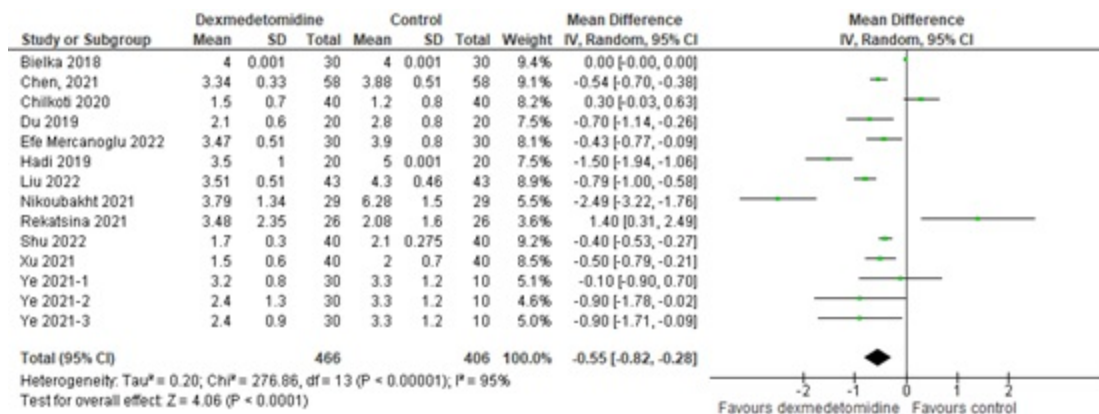


Figure 2. Postoperative pain at 24 hours post-surgery

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

2. Postoperative analgesic consumption in 24 hours

Of the studies included in **Wang (2018)**, twelve studies reported postoperative analgesic consumption in 24 hours. The individual mean differences can be found in the evidence table of this summary or in the systematic review (**Wang, 2018**).

The pooled MD was -6.76 mg (95% CI -10.16 to -3.35), in favour of the intervention group receiving dexmedetomidine. This difference did not reach the threshold for clinical relevance (10 mg). Five of the additional RCTs reported postoperative analgesic consumption in 24 hours and were pooled in a meta-analysis, as shown in figure 3. The pooled MD was -8.54 mg (95% CI -16.39 to -0.70), in favour of dexmedetomidine. This difference did not reach the threshold for clinical relevance (10 mg). This result is in line with the pooled result of Wang (2018).

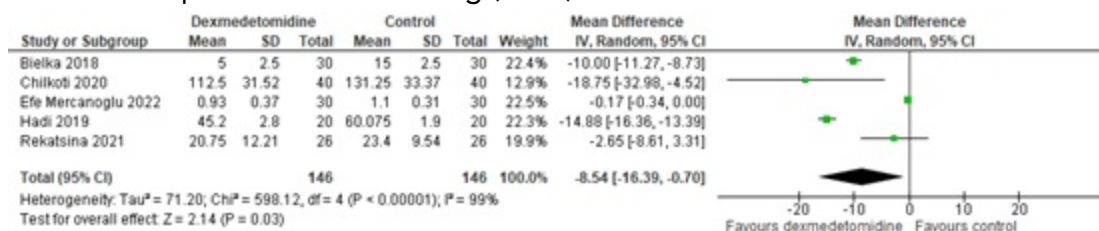


Figure 3. Postoperative analgesic consumption at 24 hours

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

3. Adverse events

3.1 Hypotension

In **Demiri (2019)** undesirable hypotension (requiring the administration of a drug to correct it) was reported in 23 RCTs. The pooled analysis revealed that the incidence of intraoperative hypotension was higher with dexmedetomidine than with placebo, with an RR of 1.89 (95% CI 1.1 to 3.25) in favour of placebo [13 studies, n=1004], this was a clinically relevant difference in favour of the placebo group.

The pooled analysis revealed that the incidence of postoperative hypotension was higher with dexmedetomidine than with placebo, with an RR of 1.76 (95% CI 0.95 to 3.29) in favour of placebo [14 studies, n=1161], this was a clinically relevant difference in favour of the placebo group.

Demiri (2019) did not report individual outcome data per study for this adverse event.

3.2 Bradycardia

In **Demiri (2019)** undesirable bradycardia (requiring the administration of a drug to correct it) was reported in 25 RCTs. The pooled analysis revealed that the incidences of intraoperative and postoperative bradycardia were higher with dexmedetomidine than with placebo, with RRs of 2.68 (95% CI 1.78 to 4.05) and 2.44 (95% CI 1.71 to 3.48), respectively. This was considered a clinically relevant difference in favour of the placebo group.

3.3 Sedation

Demiri (2019) did not report the outcome sedation.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as 'high' since the included studies were all (systematic reviews of) RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias,-1) and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias,-1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative analgesic consumption in 24 hours** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias,-1) and the pooled effect crossing the border of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **intraoperative hypotension** was downgraded by 1 level because the optimal information size was not reached (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative hypotension** was downgraded by 2 levels because of insufficient data quality (-1) and the optimal information size was not reached (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **intraoperative bradycardia** was not downgraded. The level of evidence is high.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative bradycardia** was downgraded by 1 level because the optimal information size was not reached (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of adding dexmedetomidine to standard care in surgical patients on postoperative pain, adverse events and rescue analgesic consumption?

P: patients Surgical non-cardiac patient
I: intervention Adding perioperative systemic dexmedetomidine to standard analgesic methods (multimodal analgesia, opioid or local anesthesia)
C: control Adding placebo to standard analgesic methods
O: outcome measure Postoperative pain, opioid consumption, adverse events (bradycardia, hypotension and sedation)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered acute postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events, as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain (at rest and during mobilization/cough): Validated pain scale (VAS or NRS) at arrival at 6, and 24 hours. Postoperative opioid consumption was defined as the total consumption in the first 24 hours after surgery in Morphine Milligram Equivalents (MME).

The working group did not define the other outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

For pain, the working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point scale and 10 mm on a 100 mm scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg MME between groups was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 17-9-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. One search was performed for systematic reviews (SRs) and one for randomized controlled trials (RCTs). The systematic literature search resulted in 430 hits for SRs and 739 for RCTs. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT

- Published ≥ 2000 for SRs
- Published ≥ 2000 for RCTs
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Studies that used dexmedetomidine for another indication than postoperative pain (such as (prevention of) delirium) were excluded. Studies comparing dexmedetomidine with non-saline control (such as remifentanyl) were excluded.

41 systematic reviews studies were initially selected based on title and abstract screening. Sequentially, 19 additional RCT's were selected based on title and abstract screening

After reading the full text, 39 systematic reviews and five RCTs were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Two systematic reviews (**Wang, 2018; Demiri, 2019**), describing 24 and 40 RCTs respectively, and 14 individual RCTs were included.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abdul Hadi B, Sbeitan SM, Shakya AK. Fentanyl vs fentanyl-dexmedetomidine in lumbar foraminotomy surgery. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Jul 15;15:885-890. doi: 10.2147/TCRM.S195108. PMID: 31406463; PMCID: PMC6642633.
- Beloel H et al.: Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2021; 134:541-51
- Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018 Apr 20;18(1):44. doi: 10.1186/s12871-018-0508-6. PMID: 29678158; PMCID: PMC5910570.
- Chen G, Zheng G, Cai L, Guo Y, Zhou J, Yuan F, Wang Z. Effects of dexmedetomidine on perioperative blood circulation micrometastasis, postoperative analgesia, serum pain mediators and immune function in patients with lung cancer. *Acta Medica Mediterranea.* 2021; 37(1): 341-345. doi: 10.19193/0393-6384_2021_1_53.
- Chilkoti GT, Karthik G, Rautela R. Evaluation of postoperative analgesic efficacy and perioperative hemodynamic changes with low dose intravenous dexmedetomidine infusion in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy - A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020 Jan-Mar;36(1):72-77. doi: 10.4103/joacp.JOACP_184_17. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32174662; PMCID: PMC7047684.
- Du X, Song F, Zhang X, Ma S. Protective efficacy of combined use of parecoxib and dexmedetomidine on postoperative hyperalgesia and early cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy for elderly patients. *Acta Cir Bras.* 2019 Nov 28;34(9):e201900905. doi: 10.1590/s0102-865020190090000005. PMID: 31800679; PMCID: PMC6889861.
- Efe Mercanoglu E, Girgin Kelebek N, Turker G, Aksu H, Ozgur M, Karakuzu Z, Turkcan S, Ozcan B. Comparison of the Effect of Ketamine and Dexmedetomidine Combined with Total Intravenous Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy Procedures: A Prospective Randomized Controlled Study. *Int J Clin Pract.* 2022 Jul 21;2022:1878705. doi: 10.1155/2022/1878705. PMID: 35936068; PMCID: PMC9334052.
- Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after

Abdominal Hysterectomy: a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Sci Rep*. 2016 Feb 23;6:21514. doi: 10.1038/srep21514. PMID: 26903197; PMCID: PMC4763240.

Liu R, Suo S, Wang Y, Wang M. Effects of Dexmedetomidine and Propofol on Postoperative Analgesia and the Cellular Immune Function of Patients Undergoing Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Sep 25;2022:7440015. doi: 10.1155/2022/7440015. PMID: 36237583; PMCID: PMC9527420.

Nikoubakht N, Alimian M, Faiz SHR, Derakhshan P, Sadri MS. Effects of ketamine versus dexmedetomidine maintenance infusion in posterior spinal fusion surgery on acute postoperative pain. *Surg Neurol Int*. 2021 Apr 26;12:192. doi: 10.25259/SNI_850_2020. PMID: 34084620; PMCID: PMC8168657.

Rekatsina M, Theodosopoulou P, Staikou C. Effects of Intravenous Dexmedetomidine Versus Lidocaine on Postoperative Pain, Analgesic Consumption and Functional Recovery After Abdominal Gynecological Surgery: A Randomized Placebo-controlled Double Blind Study. *Pain Physician*. 2021 Nov;24(7):E997-E1006. PMID: 34704710.

Shu T, Xu S, Ju X, Hu S, Wang S, Ma L. Effects of Systemic Lidocaine Versus Dexmedetomidine on the Recovery Quality and Analgesia After Thyroid Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Pain Ther*. 2022 Dec;11(4):1403-1414. doi: 10.1007/s40122-022-00442-5. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36203077; PMCID: PMC9633913.

Wang X, Liu N, Chen J, Xu Z, Wang F, Ding C. Effect of Intravenous Dexmedetomidine During General Anesthesia on Acute Postoperative Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain*. 2018 Dec;34(12):1180-1191. doi: 10.1097/AJP.0000000000000630. PMID: 29771731.

Wu Y, Cai Z, Liu L, Wang J, Li Y, Kang Y & An N. Impact of intravenous dexmedetomidine on gastrointestinal function recovery after laparoscopic hysteromyomectomy: a randomized clinical trial. 2022

Xu S, Hu S, Ju X, Li Y, Li Q, Wang S. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- α in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021 Jan 6;21(1):3. doi: 10.1186/s12871-020-01219-z. PMID: 33407156; PMCID: PMC7786488.

Ye Q, Wang F, Xu H, Wu L & Gao X. Effects of dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics, recovery profile and postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* volume. 2021 ; 63. doi: 10.21203/rs.3.rs-103750/v1.

Lidocaïne

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van de perioperatieve toevoeging van lidocaïne intraveneus bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het perioperatief toedienen van lidocaïne bij patiënten met een risico op chronische postoperatieve pijn.

Overweeg het perioperatief toedienen van lidocaïne als alternatief voor epidurale pijnbestrijding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effectiviteit van perioperatief lidocaïne vergeleken met standard care en vergeleken met epidurale analgesie. Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en het postoperatieve gebruik van opioïden was een belangrijke uitkomstmaat voor klinische besluitvorming.

1. Lidocaïne vs. standaardzorg (zonder epiduraal)

Voor de eerste vergelijking, lidocaïne versus standard care, is voor postoperatieve pijn op de verkoever een lage bewijskracht gevonden. Dit kwam vanwege risico op bias en imprecisie.

Voor postoperatieve pijn op 6, 12, 24 en 48 uur werd een redelijke bewijskracht gevonden. Er is alleen afgewaardeerd voor risico op bias.

Voor chronische pijn was de bewijskracht redelijk, vanwege een klein aantal studies met weinig deelnemers.

Voor postoperatieve pijn werden op alle tijdstippen lagere scores gezien in de lidocaïne groepen, maar bij geen van allen was dit verschil klinisch relevant.

Alleen voor chronische pijn werd een klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van lidocaïne.

Voor postoperatief gebruik van opioïden was er een redelijke bewijskracht voor de periode in de verkoever, 24 uur na de ingreep en in de totale postoperatieve periode. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias. Ook hier waren de verschillen tussen de interventies niet klinisch relevant.

Cardiotoxiciteit (hartritmestoornissen en hypotensie) hadden beiden een redelijke bewijskracht. Er werd alleen afgewaardeerd voor een klein aantal events. Voor lidocaïne-geïnduceerde neurotoxiciteit werden weinig verschijnselen gerapporteerd. Door het lage aantal events en risico op bias kwam dit uit op een lage bewijskracht. Er werden geen klinisch relevante resultaten gevonden. Dus lidocaïne is veilig in de toegediende doseringen en met eventuele monitoring.

Voor beide vergelijkingen lijkt het daarom op basis van de literatuur dat niet één van beide interventies

overtuigend de voorkeur heeft boven de andere. Uit eerdere reviews kwam dat lidocaïne lagere pijnscores, vermindering van opioïden, postoperatieve ileus en opnameduur in het ziekenhuis bij abdominale chirurgie zou kunnen geven (Dunn, 2017). In deze analyse zijn alle operaties samengevoegd, maar bij subgroep-analyses kwam geen verschil tussen specifieke chirurgische procedures uit of door dosering (<2 mg/kg/h en >2 mg/kg/h). Incidentie van postoperatieve ileus en duur van ziekenhuisopname zijn niet meegenomen in onze analyse.

Ondanks dat uit de subgroep-analyse geen verschil werd gevonden tussen de dosering van lidocaïne, blijft dit een onderwerp van debat in de literatuur: welke dosering als bolus en continue infusie, wanneer te starten en te eindigen. Uit de geanalyseerde literatuur komt naar voren dat bij de meeste studies een bolus van 1.5 mg/kg (op basis van ideal body weight) bij inleiding van de anesthesie, gevolgd door een continue infusie van 1.5-2 mg/kg/uur tot het einde van de operatie werd gegeven.

2. Lidocaïne vs. epidurale pijnbestrijding

Voor de tweede vergelijking, lidocaïne versus epidurale analgesie, was er weinig literatuur beschikbaar. In de studies die beschikbaar waren, bestond de populatie met name uit patiënten die buikoperaties of oncologische chirurgie ondergingen. Het is dus de vraag of de interventie voor alle typen chirurgie even effectief is.

Postoperatieve pijn in de verkoever en 6 uur na de operatie kwam uit op een zeer lage bewijskracht. Er is afgewaardeerd voor risico op bias en het kleine aantal geïncludeerde studies. Voor latere tijdstippen, 12, 24 en 48 uur postoperatief, was de bewijskracht laag. Om dezelfde redenen werd weer afgewaardeerd. Voor de tijdstippen 24 en 48 uur postoperatief was de pijnscore lager bij de patiënten die lidocaïne kregen toegediend, echter de verschillen waren niet klinisch relevant (MD 0.99 op 24 uur en MD 0.96 op 48 uur). Chronische pijn werd in geen van de studies gerapporteerd, waardoor er op basis van de beschikbare literatuur geen conclusie getrokken kon worden.

Voor postoperatief opiaatgebruik werden geen studies gevonden die dit rapporteerden in de verkoever. Op 24 uur na de ingreep was de bewijskracht laag vanwege risico op bias en een klein aantal studies met weinig patiënten. Opiaatgebruik in de totale postoperatieve periode kwam uit op een lage bewijskracht door een klein aantal geïncludeerde patiënten.

Bij epidurale pijnbestrijding werden minder opioïden toegediend (> 10 mg verschil op 24 uur), maar konden er door de lage bewijskracht geen eenduidige conclusies worden getrokken. Daarnaast moet opgemerkt worden dat opioïden ook epiduraal worden toegediend, en dat deze ook meegenomen zijn in het berekende morfinegebruik. Wanneer uitsluitend gekeken werd naar het gebruik van doorbraakmedicatie, was dit niet verschillend voor beide groepen. In de meest eerlijke vergelijking waarbij de samenstelling van de PCA-pomp hetzelfde was in de lidocaïne en epidurale analgesiegroep en er geen extra opioïden via epiduraal werd toegediend, was er geen klinisch relevant verschil tussen beide groepen. Op basis van deze gegevens is het waarschijnlijk dat patiënten die lidocaïne intraveneus krijgen waarschijnlijk eenzelfde hoeveelheid opioïden als doorbraakmedicatie benodigd zouden hebben ten opzichte van patiënten die een epiduraal met een niet-opioïde krijgen.

Het risico op hartritmestoornissen kwam uit op een zeer lage bewijskracht, vanwege het risico op bias en om dat maar twee studies met weinig deelnemers werden geïncludeerd.

Het risico op hypotensie werd niet onderzocht in de geïncludeerde studies.

Voor lidocaïne-geïnduceerde neurotoxiciteit kwamen we uit op een lage bewijskracht. Voor de andere bijwerkingen waren ook geen klinisch relevante verschillen gevonden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen evaluaties gedaan met betrekking tot de aanvaardbaarheid, implementatie en haalbaarheid van toediening van lidocaïne.

1. Lidocaïne vs. standaardzorg (zonder epiduraal)

De haalbaarheid en aanvaardbaarheid zal niet beperkt zijn, gezien het weinig extra belasting vraagt en binnen standaardzorg van de anesthesiologie valt. Lidocaïne is een van de meest gebruikte lokaal anesthetica, hierdoor is er al veel kennis en ervaring bekend onder anesthesiologie-personeel. Hoewel bekend, zal niet in elke kliniek lidocaïne *intraveneus* worden toegediend. Gezien de huidige literatuur zal lidocaïne tot einde van de operatie of nog op de verkoeverkamer worden toegediend. Anesthesiologiepersoneel is vertrouwd met het toedienen van intraveneuze medicatie. Daarnaast zijn de materialen hiervoor, zoals bijvoorbeeld een infuuspomp en spuiten, aanwezig op de operatiekamer. Als het in een kliniek nog niet gebruikelijk is om lidocaïne *intraveneus* toe te dienen zal een korte scholing voldoende zijn.

Als in specifieke gevallen (bijvoorbeeld patiënten met risicofactoren voor chronische post-chirurgische pijn) lidocaïne nog na de verkoever-periode wordt toegediend, zal dit op een afdeling moeten worden gedaan waar het personeel geschoold is in het herkennen en behandelen van Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST). In een practice guideline over toediening van lidocaïne wordt tevens geadviseerd dat patiënten ECG-monitoring krijgen (Foo, 2021). Een recente veiligheidsanalyse van 4483 patiënten die zonder ECG-monitoring lidocaïne kregen toegediend op de verpleegafdeling concludeert dat dit veilig is (n=1 serious event). Verpleegkundigen kregen een training in LAST, volgden een vast algoritme voor patiëntmonitoring en er waren gestandaardiseerde dosisregimes voor lidocaïne (Miller 2022). Lidocaïne vertoont na 24 uur toediening een tragere klaring, waardoor de dosering met 50% naar beneden aangepast dient te worden (Le Lurier, 1977).

Bij combinatie met andere locoregionale technieken is terughoudendheid geboden om geen toxische lokaal anestheticaspiegels te induceren, afhankelijk van welke techniek en bijbehorende benodigde dosering lokaal anestheticum. Zo zal een combinatie met spinale anesthesie weinig kans geven op toxisch plasmaspiegels; maar een field blok wel, hierbij dient een window van 4 uur aangehouden te worden tussen blok en lidocaïne i.v. toediening.

Lidocaïne geeft weinig extra belasting voor een patiënt die anesthesie ondergaat voor een operatie. Er zal een infuus nodig zijn voor toediening van lidocaïne, welke sowieso bij anesthesie geplaatst zal worden. Daarnaast geeft toediening van lidocaïne weinig bijwerkingen en kan de pijnbehandeling geoptimaliseerd worden, wat in het voordeel is voor de patiënt.

Er zal minimale extra tijd nodig zijn voor toediening van lidocaïne, voor zowel personeel als patiënt (optrekken spuiten voor bolus en continue infusie; toediening en registratie hiervan).

2. Lidocaïne vs. epidurale pijnbestrijding

Lidocaïne levert enkele praktische voordelen op ten aanzien van een epiduraal: minder tijd nodig voor toediening, minder belasting voor een patiënt, en lidocaïne kan worden toegediend als er contra-indicaties zijn voor een epiduraal (zoals infectie, stollingsproblematiek, hemodynamische instabiliteit). Epidurale analgesie is een invasievere pijnbehandeling waarbij er een hogere incidentie is van hypotensie, er extra postoperatieve controles nodig zijn door het personeel (vaak APS-team) van de epidurale katheter (Popping, 2008), en er kans is op ernstige neurologische schade (1 op 1000-6000).

Daar staat tegenover dat de pijnbehandeling bij lidocaïne minder effectief kan zijn, waardoor er meer opioïden postoperatief nodig zijn en hierbij meer kans op bijwerkingen van de opioïden en tijdsbelasting van registratie opioïden. Zoals uit de literatuuranalyse blijkt is de bewijskracht voor de effectiviteit t.o.v. epiduraal nu beperkt, maar toekomstige trials met meer chirurgische patiënten zouden hier verandering in kunnen brengen. Het gebruik van opioïden als doorbraakmedicatie lijkt bij patiënten die lidocaïne intraveneus kregen niet meer te zijn dan de patiënten met epidurale analgesie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate pijnstilling postoperatief te hebben met zo min mogelijk bijwerkingen. Toevoeging van lidocaïne aan standaardzorg (of in vergelijking met epiduraal) geeft een niet klinisch relevante vermindering van pijnscores en opioïdengebruik rondom de operatie, maar kan het optreden van chronische pijn verminderen.

Het aantal bijwerkingen was laag in de gegeven doseringen van lidocaïne, dus toediening lijkt veilig te zijn, zeker gezien patiënten op de operatiekamer en verkoever continue monitoring hebben van hun vitale waarden.

Bij de keuze lidocaïne of epiduraal zal met de patiënt de hierboven beschreven effecten op pijn, bijwerkingen en complicaties van beide technieken moeten worden besproken, zodat voor de individuele patiënt de juiste afwegingen worden gemaakt.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van lidocaïne intra-operatief zijn nog niet in kaart gebracht. Lidocaïne is een goedkoop medicijn. Uitgaande van een standaarddosering lidocaïne zal de totale tijd van het klaarmaken en toedienen van een extra middel iets langer zijn. Lidocaïne is een middel dat al op de operatiekamer wordt toegediend. Er is daardoor geen extra scholing of kwalificatie van personeel nodig. Als er minder opiaten perioperatief of kort postoperatief gegeven worden, zal dat administratietijd schelen die verbonden is aan de opiumwetgeving. Waarschijnlijk zal de implementatie van lidocaïne tot een vergelijkbare perioperatieve tijdsbesteding leiden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Toevoeging van lidocaïne in een multimodale analgesiesetting geeft slechts een beperkte vermindering van de pijnscores en opiaatgebruik na een operatie. In deze richtlijn zijn alle operaties samengevoegd, maar bij subgroep-analyses uitgevoerd door Weibel (2018) kwam geen verschil tussen specifieke chirurgische procedures uit of door dosering (<2 mg/kg/uur en >2 mg/kg/uur).

Er was redelijke bewijskracht van de huidige onderzoeken dat lidocaïne het optreden van chronische pijn kan verminderen.

Lidocaïne geeft een laag risico op extra bijwerkingen, is goedkoop en past binnen de huidige praktijk. Gebruikelijke dosering zijn een bolus van 1,5 mg/kg rondom start anesthesie, gevolgd door een continue dosering van 1,5 mg/kg/uur tot het einde van de operatie.

Lidocaïne heeft ten opzichte van epidurale analgesie een vergelijkbaar of mogelijk minder effect op het verlagen van pijnscores en opiaatgebruik op 24 - 48 uur na de operatie. Daartegenover staat dat lidocaïne enkele praktische voordelen heeft: minder tijd nodig voor toediening, minder belasting voor een patiënt, en lidocaïne kan worden toegediend als er contra-indicaties zijn voor een epiduraal. Daarnaast is epidurale analgesie een meer invasievere pijnbehandeling waarbij er mogelijk een hogere incidentie is van hypotensie, er extra postoperatieve controles nodig zijn door het personeel, en er kans is op ernstige neurologische schade.

Bij de keuze lidocaïne of epiduraal zal de behandelaar in samenspraak met de patiënt hierin een afweging moeten maken.

Onderbouwing

Achtergrond

Multimodale pijnbestrijding wordt intra-operatief ingezet om via verschillende aangrijpingspunten op de pijnverwerking een zo optimaal mogelijke pijnstilling met zo weinig mogelijk bijwerkingen te bewerkstelligen en de nood aan opiaten te verlagen. Lidocaïne is een lokaal anestheticum met anti-inflammatoire eigenschappen dat intraveneus kan worden toegediend in het kader van multimodale analgesie bij operaties. Het wordt met name toegediend bij abdominale chirurgie (Dunn, 2017), in deze module zijn alle operaties meegenomen. Lidocaïne kan worden gegeven als aanvulling op andere analgetica of in plaats van epidurale pijnbestrijding. De vraag is of lidocaïne hierbij postoperatieve pijn en het gebruik van rescue medicatie kan reduceren.

Conclusies / Summary of Findings

PICO 1. Lidocaine vs. standard care (without epidural)

Postoperative pain

Low GRADE	Perioperative lidocaine may result in little to no difference in postoperative pain at PACU arrival when compared to standard care in surgical patients. <i>Source: Ghimire, 2020; Rekatsina, 2021; Sherif, 2017; Weibel, 2018.</i>
Moderate GRADE	Perioperative lidocaine likely results in little to no difference in postoperative pain at 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery when compared with standard care in surgical patients. <i>Source: Ghimire, 2020; Ho, 2018; Lv, 2021; Peng, 2021; Rekatsina, 2021; Sherif, 2017; Song, 2017; Wang, 2021; Weibel, 2018; Xu, 2021.</i>
Moderate GRADE	Perioperative lidocaine likely reduces chronic pain when compared with standard care in surgical patients. <i>Source: Choi, 2016b; Ghimire, 2020; Grigoras, 2012; Kendall, 2018; Kim, 2017; Terkawi, 2014.</i>

Postoperative opioid consumption

Moderate GRADE	Perioperative lidocaine likely results in little to no difference in postoperative opioid consumption in PACU, in 24 hours post-surgery and in the total postoperative period when compared with standard care in surgical patients. <i>Source: Ghimire, 2020; Herzog, 2020; Kendall, 2018; Rekatsina, 2021; Sherif, 2017; Song, 2017; Terkawi, 2014; Weibel, 2018; Xu, 2021.</i>

Adverse events

Low GRADE	Perioperative lidocaine may result in little to no difference in neurotoxicity when compared with standard care in surgical patients. <i>Source: Ho, 2018; Weibel, 2018.</i>
Moderate GRADE	Perioperative lidocaine likely results in little to no difference in the incidence of arrhythmia and hypotension when compared with standard care in surgical patients. <i>Source: Ghimire, 2020; Rekatsina, 2021; Song, 2017; Weibel, 2018.</i>

PICO 2. Lidocaine vs. epidural analgesia

Postoperative pain

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of perioperative lidocaine on postoperative pain at PACU arrival and at 6 hours post-surgery when compared to epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: Kutay Yazici, 2021.</i>
Low GRADE	Perioperative lidocaine may result in little to no difference in pain reduction at 12, 24 and 48 hours post-surgery when compared with epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: Kuo, 2006; Kutay Yazici, 2021; Staikou, 2014; Swenson, 2010; Wongyingsinn, 2011.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of perioperative lidocaine on chronic pain when compared with epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: -</i>

Postoperative opioid consumption

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of perioperative lidocaine on postoperative opioid consumption in PACU when compared with epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: -</i>
Low GRADE	Perioperative lidocaine may result in little to no difference in opioid consumption in 24 hours post-surgery and in the total postoperative period when compared with epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: Kutay Yazici, 2021; Staikou, 2014; Wongyingsinn, 2011.</i>

Adverse events

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of perioperative lidocaine on the incidence of arrhythmia and neurotoxicity when compared with epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: Kuo, 2006; Staikou, 2014; Swenson, 2010.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of perioperative lidocaine on hypotension when compared with epidural analgesia in surgical patients. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Weibel (2018) performed a systematic search until January 2017 in the databases of Medline (Ovid), EMBASE

(Embase), Cochrane Central Register of Controlled Trials, and CINAHL (EBSCO). They included all randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the effect of perioperative lidocaine infusions versus no treatment, placebo treatment or versus epidural analgesia. A total of 68 RCTs were included. For these RCTs, the assessment of the risk of bias was performed by Weibel (2018).

The RCTs included data on 4,525 participants, 2,254 of which received intravenous lidocaine and 2,271 received a control treatment.

Table 1 provides an overview of the main study characteristics of the RCTs by Weibel and additional recently published RCTs (a total of 78 studies).

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	N (I/C)	Surgical procedure	Lidocaine intervention		Control	Start infusion ¹	End infusion
			Bolus dose	Infusion dose			
<u>Ahn 2015</u> ²	25/ 25	Laparoscopic colectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Baral 2010</u> ²	30/ 30	Abdominal surgery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	1 hr after the end of surgery
<u>Bryson 2010</u> ²	44/ 46	Abdominal hysterectomy	1.5 mg/kg	3 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>Cassuto 1985</u> ²	10/ 10	Cholecystectomy	100 mg	120 mg/hr	Saline	30 mins before induction	24 hr postop
<u>Chen 2015</u> ²	40/ 40	Spine surgery	1 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	After induction	End of surgery
<u>Choi 2012</u> ²	30/ 30	Breast plastic surgeries	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	No treatment	30 mins before induction	End of surgery
<u>Choi 2016a</u> ²	28/ 28	Elective total thyroidectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>Choi 2016b</u> ²	41/ 43	Thyroidectomy	2 mg/kg	3 mg/kg/hr	Saline	At induction	Extubation
<u>Cui 2010</u> ²	20/ 20	Thoracic surgery	No bolus	1.98 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Dale 2016</u> ²	12/ 12	Laparoscopic fundoplication	1 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	24 hr after start of continuous infusion

<u>De Oliveira 2012²</u>	31/ 32	Outpatient laparoscopic surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>De Oliveira 2014²</u>	24/ 26	Laparoscopic bariatric surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>Dewinter 2016²</u>	39/ 40	Laparoscopic sterilisation in women	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	At induction	30 mins after arrival at PACU
<u>El-Tahan 2009²</u>	45/ 45	Caesarean delivery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	60 mins after end of surgery
<u>Farag 2013²</u>	57/ 58	Spine surgery	No bolus	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	Discharge from the PACU or a maximum of 8 hr
<u>Grady 2012²</u>	31/ 31	Abdominal hysterectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	24 hr postop
Ghimire 2020 ³	32/ 32	Laparoscopic surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	After tracheal extubation
<u>Grigoras 2012²</u>	17/ 19	Surgery for breast cancer	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	Before induction	60 mins after end of surgery
<u>Groudine 1998²</u>	18/ 20	Radical retropubic prostatectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	Before induction	60 mins after end of surgery
<u>Herroeder 2007²</u>	31/ 29	Colorectal surgery	1.5 mg/kg	120 mg/hr	Saline	Before induction	4 hr postop
Herzog 2020 ³	29/ 29	Robotic colorectal surgery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	Before induction	2 hr postop
Ho 2018 ²	28/ 29	Open colorectal surgery	1.5 mg/kg	60 mg/hr	Saline	At induction	48 hr postop
<u>Inslar 1995²</u>	44/ 45	CABG	1.5 mg/kg	1.8 mg/kg/hr	Saline	After induction	Up to 48 hr in the ICU unless discharged earlier

<u>Ismail 2008</u> ²	30/ 30	Lumbar discectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	Until 10 mins after extubation
<u>Jain 2015</u> ²	30/ 30	Laparoscopic cholecystectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	End of first postop hr, max. 180 mins
<u>Kaba 2007</u> ²	20/ 20	Laparoscopic colectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr intraop and 1.33 mg/kg/h for 24 hr postop	Saline	At induction	24 hr postop
<u>Kang 2011</u> ²	32/ 32	Inguinal herniorrhaphy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Kasten 1986</u> ²	10/ 10	CABG	3 mg/kg	3 mg/kg/hr	Saline	At induction	Unclear
Kendall 2018 ³	74/ 74	Breast Cancer Surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	1 hr after end of surgery
<u>Kim 2011</u> ²	22/ 21	Laparoscopic appendectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Kim 2013</u> ²	17/ 17	Laparoscopic gastrectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Preop	End of surgery
<u>Kim 2014a</u> ²	36/ 38	CABG	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	No treatment	Before induction	24 hr after end of surgery
<u>Kim 2014b</u> ²	32/ 36	Laparoscopic colectomy	1 mg/kg	1 mg/kg/hr	Saline	Before induction	After 24 hr
<u>Kim 2014c</u> ²	25/ 26	Elective one-level laminectomy and discectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Preop	End of surgery
Kim 2017 ³	39/ 39	Elective breast cancer surgery	2 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	After induction	End of surgery
<u>Koppert 2004</u> ²	20/ 20	Major abdominal surgery	1.5 mg/kg	5 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	1 hr after end of surgery
<u>Kuo 2006</u> ²	20/ 20	Surgery for colon cancer	2 mg/kg	3 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	End of surgery

<u>Lauwick 2008²</u>	25/ 24	Outpatient laparoscopic cholecystectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	No treatment	At induction	End of surgery
<u>Lauwick 2009²</u>	20/ 20	Laparoscopic prostatectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Lee 2011²</u>	50/ 49	Off-pump coronary artery bypass graft surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Lv 2021³</u>	45/ 45	Laparoscopic Radical Gastrectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	15 min before induction	End of surgery
<u>Maquoi 2016²</u>	33/ 34	Prostatectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr during surgery, then 1.33 mg/kg/hr	Saline	Before induction	24 hr postop
<u>Martin 2008²</u>	28/ 30	Hip arthroplasty	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	1 hr after end of surgery
<u>Mathew 2009²</u>	114/ 127	Cardiac surgery	1 mg/kg	240 mg for 1 hr, 120 mg for the second hr, 60 mg/hr for the rest	Saline	After induction	48 hr postop
<u>McKay 2009²</u>	29/ 27	Outpatient surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	After induction	1 hr after arrival in the PACU
<u>Mitchell 1999²</u>	28/ 27	Cardiac surgery	1 mg/kg	240 mg over the first hr and 120 mg over the second hr, and then 60 mg/hr thereafter	Saline	At induction	48 hr postop
<u>Mitchell 2009²</u>	81/ 77	CABG	1 mg/kg	120 mg/hr for 2 hr, and 60 mg/hr thereafter	Saline	At induction	Total of 12 hours

<u>Oliveira</u> 2015 ²	20/ 20	Hysterectomy	No bolus	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Omar</u> 2013 ²	24/ 24	Functional endoscopic sinus surgery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	After induction	End of surgery
<u>Ortiz</u> 2016 ²	21/ 22	Laparoscopic cholecystectomy	1.5 mg/kg	3 mg/kg/hr	Saline	Before induction	1 hr after end of surgery
<u>Peng</u> 2016 ²	40/ 40	Supratentorial tumour surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	After induction	End of surgery
<u>Peng</u> 2021 ³	40/ 40	Hysteroscopic surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>Rekatsina</u> 2021 ³	29/ 26	Abdominal gynecological surgery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	End of surgery
<u>Rimbäck</u> 1990 ²	15/ 15	Cholecystectomy	100 mg	180 mg/hr	Saline	Before induction	24 hr postop
<u>Saadawy</u> 2010 ²	40/ 40	Laparoscopic cholecystectomy	2 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>Samimi</u> 2015 ²	39/ 39	Abdominal hysterectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	1 hr after surgery
<u>Sherif</u> 2017 ³	46/ 49	Laparoscopic sleeve gastrectomy	2 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	End of surgery
<u>Slovack</u> 2015 ²	14/ 13	VATS	1.5 mg/kg	180 mg/hr if TBW was more than 70 kg or 120 mg/hr if weight was less than 70 kg	Saline	At induction	End of surgery
<u>Soltani</u> 2013 ²	40/ 40	Ophthalmologic surgeries	No bolus	2.5 mg/kg/hr	Saline	NA	Intraoperatively
<u>Song</u> 2017 ³	36/ 35	Laparoscopic cholecystectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Sridhar</u> 2015 ²	67/ 67	Open abdominal surgery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	At induction	1 hr after surgery
<u>Staikou</u> 2014 ²	20/ 20	Large bowel surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	Before induction	Before skin suturing

<u>Striebel 1992</u> ²	20/ 20	Tonsillectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr over 6 hr and 0.5 mg/kg/hr for another 18 hr	Saline	30 mins before induction	24 hr
<u>Terkawi 2014</u> ²	37/ 34	Breast cancer surgery	1.5 mg/kg, max. 150 mg	2 mg/kg/h, max 200 mg/hr	Saline	Before induction	2 hr after arrival in PACU or at discharge from PACU
<u>Tikuisis 2014</u> ²	30/ 30	Laparoscopic colon resection	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr during surgery, 1 mg/kg/hr for 24 hr	Saline	Before induction	24 hr postop
<u>Wallin 1987</u> ²	18/ 20	Cholecystectomy	100 mg	120 mg/hr	Saline	30 mins before induction	24 hr postop
<u>Wang 2002</u> ²	43/ 45	CABG	1.5 mg/kg, second dose (4 mg/kg) was administered to the priming solution of CPB	240 mg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Wang 2015</u> ²	15/ 15	Hysterectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	Discharge from the operating room
Wang 2021 ³	49/ 50	Upper airway surgery	2 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	End of surgery
<u>Weinberg 2016</u> ²	37/ 38	Radical retropubic prostatectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	Before induction	End of surgery
<u>Wu 2005</u> ²	25/ 25	Laparoscopic cholecystectomy	No bolus	3 mg/kg/hr	Saline	30 mins before induction	End of surgery

<u>Wuethrich</u> <u>2012</u> ²	32/ 32	Laparoscopic transperitoneal renal surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr during surgery, 1.3 mg/kg/hr for 24 hr	Saline	At induction	24 hr postop
<u>Xu</u> <u>2017</u> ²	60/ 60	Abdominal hysterectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	Wound closure
Xu 2021 ³	60/ 60	Laparoscopic hysterectomy	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	10 mins before induction	30 mins before the end of surgery
<u>Yang</u> <u>2014</u> ²	24/ 26	Laparoscopic cholecystectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Yardeni</u> <u>2009</u> ²	30/ 30	Transabdominal hysterectomy	2 mg/kg	1.5 mg/kg/hr	Saline	20 mins before induction	End of surgery
<u>Yon</u> <u>2014</u> ²	17/ 19	Subtotal gastrectomy	1.5 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery
<u>Zengin</u> <u>2015</u> ²	20/ 20	Laparotomy	1.0 mg/kg	2 mg/kg/hr	Saline	At induction	End of surgery

¹'At induction' was defined as admission between 10 minutes before and 5 minutes after induction

²RCTs included in the systematic review by Weibel (2018)

³Additional RCTs, not included in the systematic review by Weibel (2018)

CABG, Coronary artery bypass graft; CPB, cardiopulmonary bypass; NA, not available; TWB, total body weight; VATS, Video-assisted thoracic surgery.

In 73 studies i.v. lidocaine administration was initiated with a bolus dose of 1 mg/kg to 3 mg/kg of body weight or 100 mg lidocaine, 1.5 mg/kg being the most common dose, used in 75% of the included trials. In five studies lidocaine administration was started without a bolus dose.

In 41 studies, the continuous infusion of lidocaine was administered with a rate of ≥ 2 mg/kg/h, whereas an infusion rate of < 2 mg/kg/h was used in another 27 studies. In 9 trials, a higher infusion dose (≥ 2 mg/kg/h) was used during the first study period followed by continuous infusion < 2 mg/kg/h during the second study period. One study used different rates for a high versus low total body weight (Slovak 2015).

Results

If applicable, means and standard deviations were estimated from the medians and interquartile ranges using the method by Hozo (2005). Pain scores on a 100-point scale were divided by 10 if the data could be pooled.

PICO 1. Lidocaine vs. standard care

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

Pain scores at PACU arrival were reported by ten RCTs. The results are presented in figure 1. A mean difference (MD) of -0.76 (95% CI -1.34, -0.17) was found in favour of lidocaine. This difference is considered not clinically relevant.

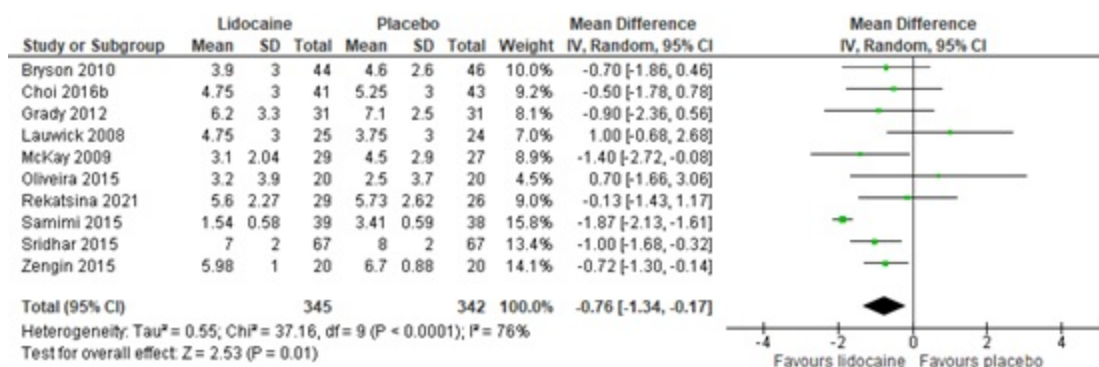


Figure 1. Postoperative pain at PACU arrival

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; *i*²: statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, six RCTs presented pain scores at PACU arrival in figures. Five RCTs reported data in favour of lidocaine and 1 had similar data for both groups. This is in line with the pooled data. Details are described below.

Baral (2010) reported mean VAS scores at rest in figures. The pain score was considerably higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 4 vs. 1.5).

Choi (2016a) reported mean VAS pain scores (scale 0-100) in figures. The pain score was considerably higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 29 vs. 20).

Dewinter (2016) reported mean NRS scores for postoperative pain in PACU in figures. In both groups, the pain score was approximately 2.

Ghimire (2020) reported median NRS scores at rest for postoperative pain in PACU in figures. The pain score was higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 1 vs. 0).

Saadawy (2010) reported mean VAS scores for abdominal pain and shoulder pain in figures. No difference was found between the groups for postoperative shoulder pain. For abdominal pain, the VAS score of the control group was higher than the lidocaine group (approximately 3.5 vs. 2.8).

Sherif (2017) reported mean NRS scores in figures. At PACU arrival, the control group had considerably higher scores than the lidocaine group (approximately 6.5 vs. 3.9).

1.2 Postoperative pain at 6 hours

Pain scores at 6 hours post-surgery were reported by eight RCTs. The results are presented in figure 2. The MD was -0.72 (95% CI -0.97, -0.48) in favour of lidocaine. This difference is considered not clinically relevant.

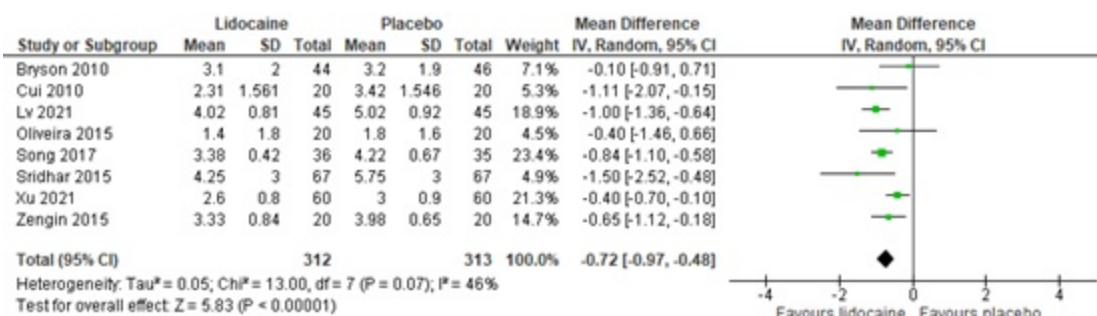


Figure 2. Postoperative pain at 6 hours post-surgery

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; τ^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, seven RCTs presented pain scores at 6 hours post-surgery in figures. Four RCTs reported data in favour of lidocaine, 1 reported data in favour of the control group and 2 RCTs had similar data for both groups. This is in line with the pooled data. Details are described below.

Dale (2016) reported mean NRS (0-10) scores at rest in figures. At 6 hours post-surgery, the lidocaine group reported a higher pain score than the control group (approximately 5.4 vs. 2.9).

Farag (2013) reported mean VRS scores in figures. At 4 to 6 hours post-surgery, the lidocaine and control group reported similar pain scores (both approximately 5).

Ghimire (2020) reported median NRS scores at rest for postoperative pain at 6 hours in figures. The pain scores in both groups were similar (both between 1 and 2).

Saadawy (2010) reported mean VAS scores for abdominal pain and shoulder pain in figures. No difference was found between the groups for postoperative shoulder pain. For abdominal pain, the VAS score of the control group was higher than the lidocaine group (approximately 5.4 vs. 2.3).

Striebel (1992) reported pain scores in figures. At 6 hours, the control group had higher VAS scores than the lidocaine group (approximately 4 vs. 2.8).

Weinberg (2016) reported VAS scores at rest in figures. The control group had higher VAS scores than the lidocaine group (approximately 3.2 vs. 2.1).

Wuethrich (2012) reported mean NRS (0-10) scores in figures. At 6 hours post-surgery, pain scores were higher in the control group than the lidocaine group (2 vs. 1).

1.3 Postoperative pain at 12 hours

Pain scores at 12 hours post-surgery were reported by nine RCTs. The results are presented in figure 3. The MD was -0.59 (95% CI -0.99, -0.18) in favour of lidocaine. This difference is considered not clinically relevant.

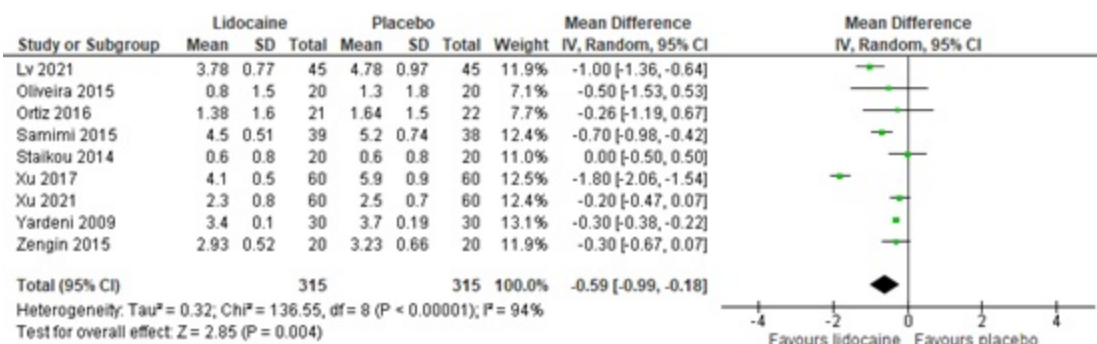


Figure 3. Postoperative pain at 12 hours post-surgery

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; i^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, seventeen RCTs presented pain scores at 12 hours post-surgery in different ways, mostly in figures. Fifteen RCTs reported data in favour of lidocaine, 1 in favour of the control and 1 had similar data for both groups. This is in line with the pooled data. Details are described below.

Ahn (2015) reported mean VAS (0-100) scores in figures. The control group had higher pain scores than the lidocaine group at 12 hours post-surgery (approximately 31 vs. 24).

Baral (2010) reported mean VAS scores at rest in figures. The pain score was a bit higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 3.2 vs. 2.6).

Choi (2016a) reported mean VAS pain scores (scale 0-100) in figures. The pain score was higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 19 vs. 16).

Dale (2016) reported mean NRS (0-10) scores at rest in figures. At 12 hours post-surgery, the lidocaine group reported a higher pain score than the control group (approximately 4.1 vs. 1.3).

Ghimire (2020) reported median NRS scores at rest for postoperative pain at 12 hours in figures. The pain score was higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 1.5 vs. 1).

Ho (2018) reported median NRS scores in figures. At 12 hours post-surgery, the pain scores in both groups were similar (approximately 4).

Kang (2011) reported mean VAS scores (0-100) in figures. At 12 hours post-surgery, the pain scores were higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 26 vs. 21).

Kim (2011) reported mean VAS (0-100) pain scores in figures. The control group had higher pain scores than the lidocaine group at 12 hours post-surgery (approximately 31 vs. 23).

Kim (2014c) reported VAS (0-100) pain scores in figures. The control group had higher pain scores than the lidocaine group at 12 hours post-surgery (approximately 23 vs. 17).

Kuo (2006) reported mean VAS scores at rest in figures. At 12 hours post-surgery, the control group had slightly higher pain scores than the lidocaine group (approximately 5 vs. 4.5).

Saadawy (2010) reported mean VAS scores for abdominal pain and shoulder pain in figures. For shoulder pain, the control group had higher pain scores than the lidocaine group (approximately 4.7 vs. 2.6). For abdominal pain, the pain scores of the control group were also higher than the lidocaine group (approximately 4.3 vs. 2.0).

Sherif (2017) reported mean NRS scores in figures. At 12 hours post-surgery, the control group had a higher pain score than the lidocaine group (approximately 3.4 vs. 2.4).

Tikuisis (2014) reported mean VAS scores at rest without standard deviations. At 12 hours post-surgery, the control group had a pain score of 3.8 and the lidocaine group 2.8.

Weinberg (2016) reported mean VAS scores at rest in figures. The pain scores in the control group were slightly higher than the lidocaine group (approximately 1.7 vs. 2.3).

Wu (2005) reported mean VAS scores at 12 hours post-surgery in figures. The pain scores in the control group were slightly higher than the lidocaine group (approximately 2.8 vs. 2.5).

Yang (2014) reported mean VAS scores in figures. The pain scores in the control group were slightly higher than the lidocaine group (approximately 3.2 vs. 2.5).

Yon (2014) reported mean VAS (0-100) scores at 12 hours post-surgery in figures. The pain scores in the control group were slightly higher than the lidocaine group (approximately 42 vs. 38).

1.4 Postoperative pain at 24 hours

Pain scores at 24 hours post-surgery were reported by 40 RCTs. The results are presented in figure 4. The MD was -0.28 (95% CI -0.39, -0.16) in favour of lidocaine. This difference is not clinically relevant.

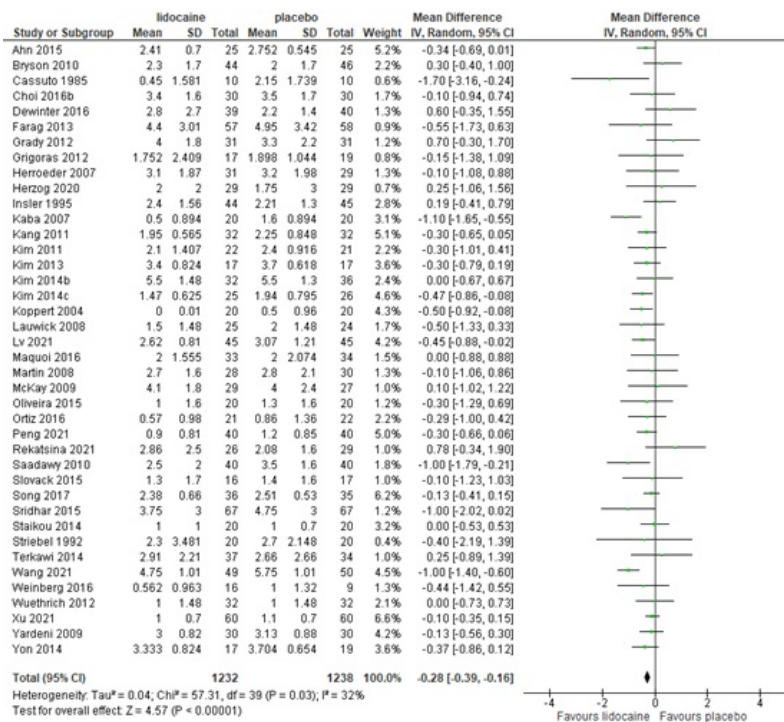


Figure 4. Postoperative pain at 24 hours post-surgery

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

In addition to the pooled data, three RCTs presented pain scores at 24 hours post-surgery in different figures. All three RCTs reported data in favour of lidocaine. This is in line with the pooled data. Details are described below.

Choi (2016a) reported mean VAS pain scores (scale 0-100) in figures. The pain score was higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 16 vs. 14).

Ghimire (2020) reported median NRS scores at rest for postoperative pain 24 hours in figures. The pain score was higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 1.5 vs. 1).

Ho (2018) reported median NRS scores in figures. At 24 hours post-surgery, the pain scores in the control group were slightly higher than the lidocaine group (approximately 4.2 vs. 3.2).

1.5 Postoperative pain at 48 hours

Pain scores at 48 hours post-surgery were reported by 26 RCTs. The results are presented in figure 5. The MD was -0.15 (95% CI -0.33, 0.02) in favour of lidocaine. This difference is not clinically relevant.

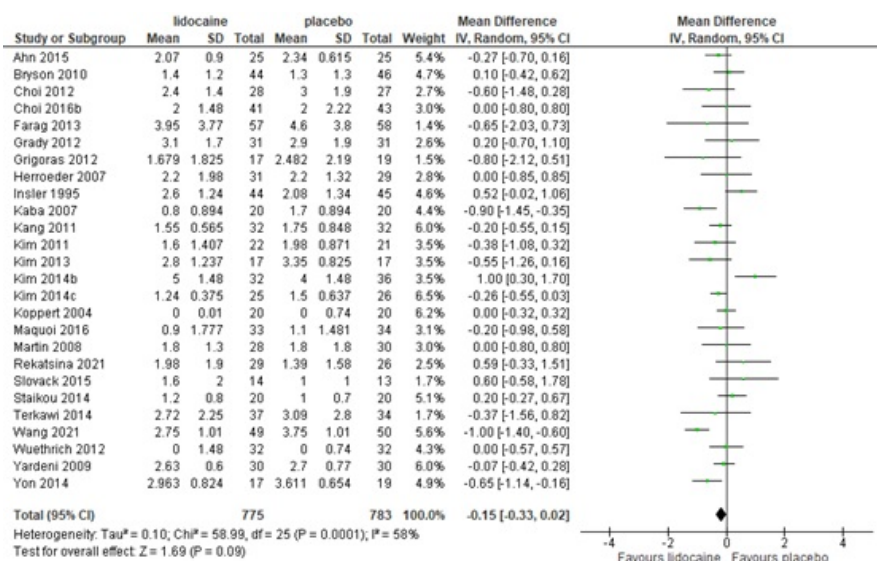


Figure 5. Postoperative pain at 48 hours post-surgery

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; CI : Confidence Interval

In addition to the pooled data, three RCTs presented pain scores at 48 hours post-surgery in different ways. One RCT reported data in favour of lidocaine, 1 in favour of the control and 1 had similar data for both groups. These varied results are in line with the pooled data. Details are described below.

Choi (2016a) reported mean VAS pain scores (scale 0-100) in figures. The pain score was higher in the control group compared to the lidocaine group (approximately 11 vs. 9).

Ho (2018) reported median NRS scores in figures. At 48 hours post-surgery, the control group had slightly lower pain scores than the lidocaine group (approximately 2 vs. 3).

Sherif (2017) reported mean NRS scores in figures. At 48 hours post-surgery, the pain scores in both groups were similar (both between 5.5 and 6).

2. Chronic postoperative pain

Six RCTs reported chronic postoperative pain after surgery (minimum follow-up of three months). The results are presented in figure 6. The risk ratio (RR) is 0.54 (95% CI 0.31, 0.95) in favour of lidocaine. This difference is considered clinically relevant.

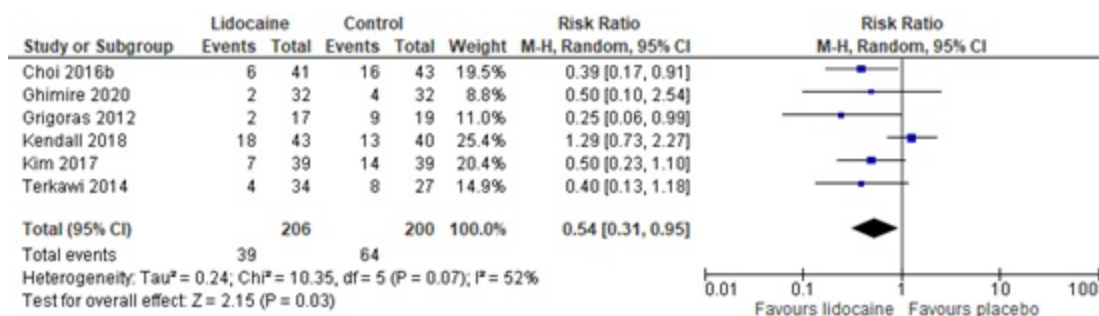


Figure 6. Chronic pain

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; CI : Confidence Interval

3. Postoperative opioid consumption

All reported doses were converted to morphine milligram equivalents (MME) i.v.

3.1 Postoperative opioid consumption in PACU

In total, 23 trials reported data on postoperative opioid consumption. Thirteen trials applied morphine for postoperative pain relief (Bryson 2010; Cui 2010; Farag 2013; Grady 2012; Grigoras 2012; Groudine 1998; Koppert 2004; Martin 2008; McKay 2009; Rekatsina 2021; Saadawy 2010; Slovack 2015; Weinberg 2016); 6 trials applied fentanyl (Ahn 2015; Choi 2016b; Kang 2011; Kim 2013; Lauwick 2008; Terkawi 2014); two hydromorphone (De Oliveira 2012; De Oliveira 2014); one tramadol (Ghimire 2020) and one piritramide (Kaba 2007).

The results are presented in figure 7. The MD was -2.89 (95% CI -3.59, -2.19) in favour of lidocaine. This difference is considered not clinically relevant.

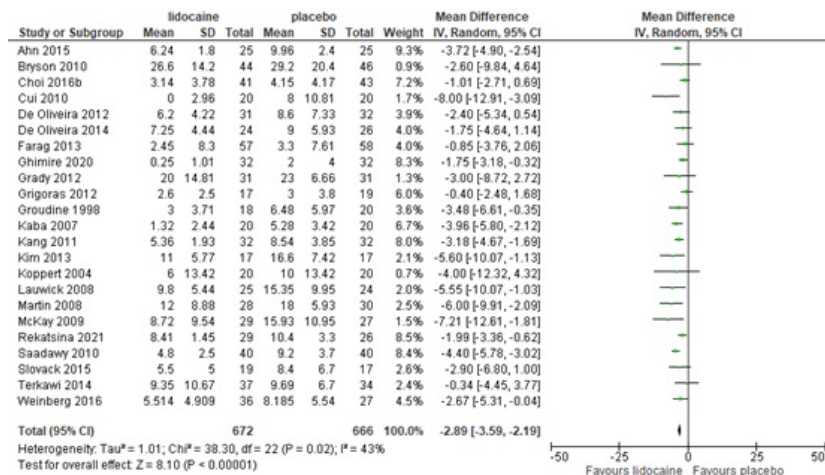


Figure 7. Postoperative opioid consumption in PACU

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval

3.2 Postoperative opioid consumption in 24 hours

Twenty RCTs reported data on postoperative opioid consumption. Twelve studies reported postoperative morphine consumption (Bryson 2010; Grigoras 2012; Herzog 2020; McKay 2009; Oliveira 2015; Rekatsina 2021; Samimi 2015; Sherif 2017; Slovack 2015; Sridhar 2015; Weinberg 2016; Wuethrich 2012), four fentanyl (Song 2017; Terkawi 2014; Xu 2017; Xu 2021), two tramadol (Dewinter 2016; Ghimire 2020), and one hydromorphone (De Oliveira 2014). One study did not report which opioid was used (Kendall 2018).

The results are presented in figure 8. The MD was -3.67 (95% CI -6.15, -1.19) in favour of lidocaine. This difference is considered not clinically relevant.

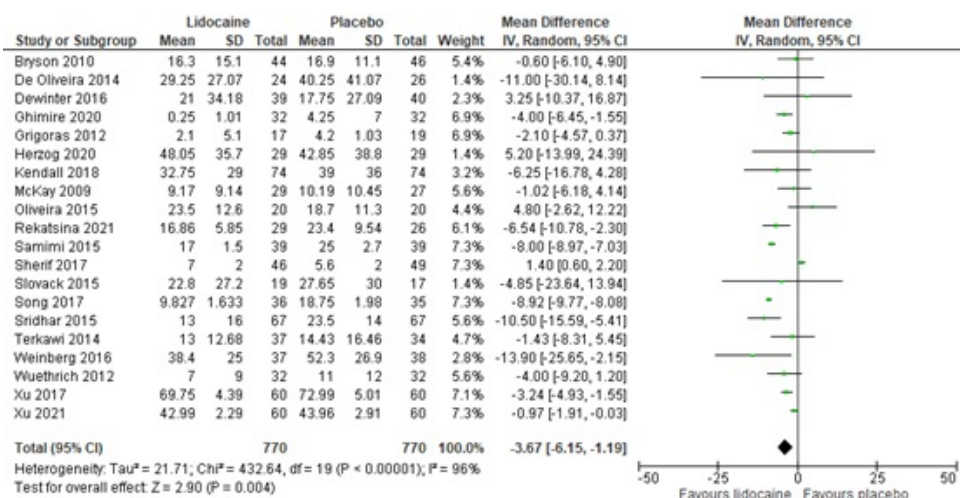


Figure 8. Postoperative opioid consumption in 24 hours

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; *I*²: statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

3.3 Total postoperative opioid consumption

A total of 42 RCTs reported cumulative opioid consumption in the total postoperative period. Of all trials reporting data on postoperative opioid consumption, 18 trials applied morphine for postoperative pain relief (Bryson 2010; Cui 2010; Farag 2013; Grady 2012; Grigoras 2012; Groudine 1998; Herzog 2020; Koppert 2004; Lauwick 2009; Martin 2008; McKay 2009; Oliveira 2015; Ortiz 2016; Saadawy 2010; Sherif 2017; Slovack 2015; Weinberg 2016; Wuethrich 2012); 9 trials applied fentanyl (Ahn 2015; Choi 2016b; Dale 2016; Insler 1995; Kang 2011; Kim KT 2014; Kim 2013; Terkawi 2014; Yon 2014); seven trials applied meperidine/pethidine (Cassuto 1985; Kim HO 2014; Rimbäck 1990; Soltani 2013; Striebel 1992; Wallin 1987; Wu 2005); one hydromorphone (De Oliveira 2012); one trial offered tramadol (Dewinter 2016); one pentazocine (Jain 2015); one oxycodone (Lauwick 2008); and three piritramide (Herroeder 2007; Kaba 2007; Maquoi 2016). One study did not report which opioid was used (De Oliveira 2014).

The results are presented in figure 9. The MD was -4.18 (95% CI -5.93, -2.42) in favour of lidocaine. This difference is considered not clinically relevant.

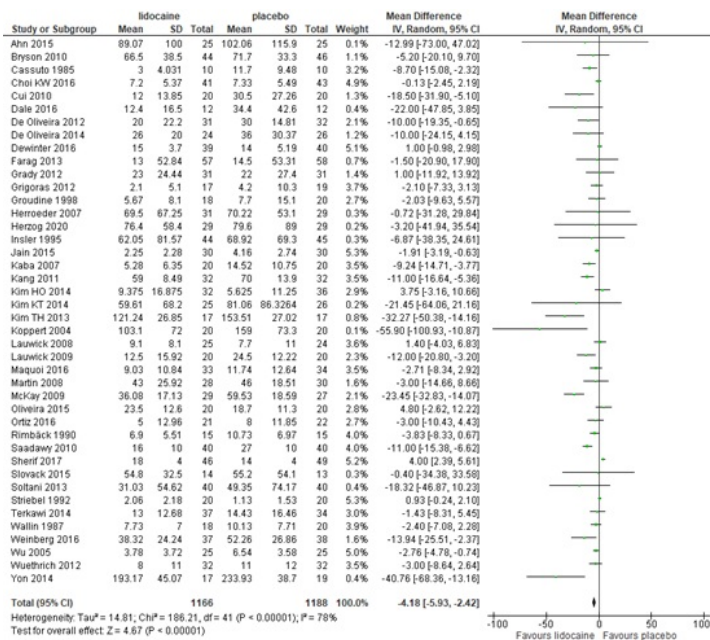


Figure 9. Postoperative opioid consumption in the total postoperative period

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; *I*²: statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

4. Adverse events

Adverse events are divided into cardiotoxicity, and neurotoxicity. In addition, several studies reported that there were no signs of lidocaine toxicity in either of the groups (Ahn, 2015; Cassuto, 1985; Choi, 2016ab; Cui, 2010; De Oliveira, 2012; De Oliveira, 2014; Dewinter, 2016; El-Tahan, 2009; Grigoras, 2012; Groudine, 1998; Kim, 2011; Kim, 2013; Kim, 2014abc; Martin, 2008; Ortiz, 2016; Peng, 2016; Rimback, 1990; Samimi, 2015; Striebel, 1992; Terkawi, 2014; Tikuisis, 2014; Wu, 2005; Wuethrich, 2012; Yang, 2014).

4.1 Cardiotoxicity

Cardiotoxicity was divided into arrhythmias (i.e., bradycardia and/or tachycardia) and hypotension.

4.1.1 Arrhythmia

Thirteen RCTs reported the incidence of arrhythmia. The results are presented in figure 10. The risk difference (RD) is 0.00 (95% CI -0.01, 0.02). This difference is not clinically relevant.

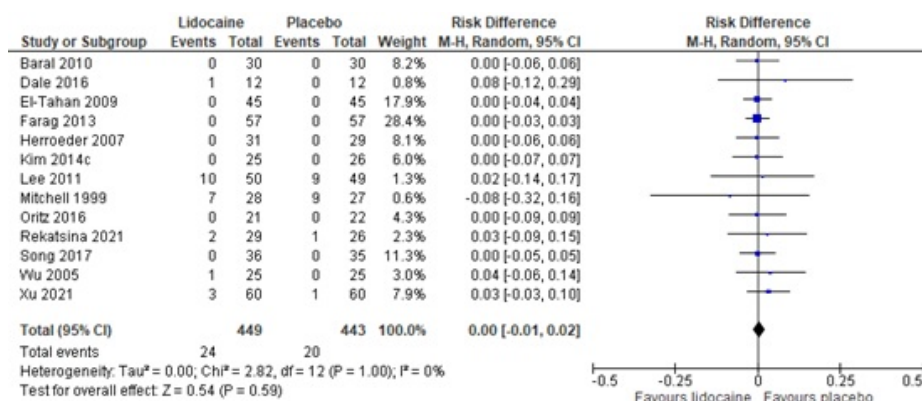


Figure 10. Incidence of arrhythmia

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

4.1.2 Hypotension

Eight RCTs reported the incidence of hypotension. The results are presented in figure 11. The risk difference (RD) is -0.00 (95% CI -0.02, 0.03). This difference is not clinically relevant.

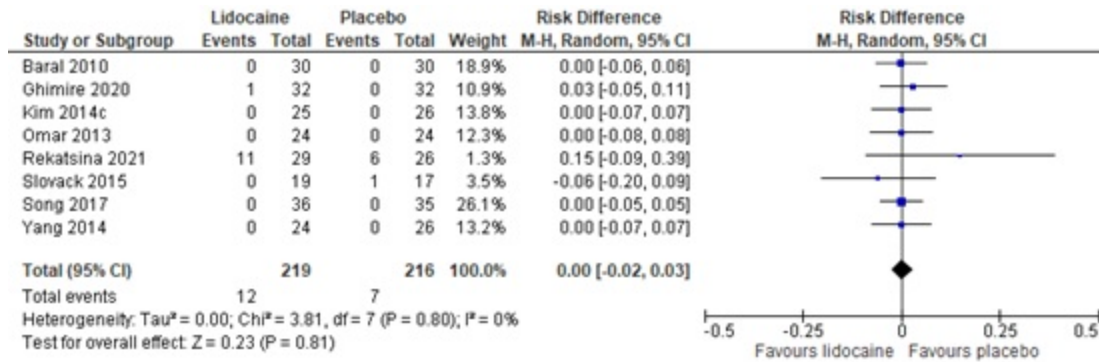


Figure 11. Incidence of hypotension

Z: *p*-value of the pooled effect; *df*: degrees of freedom; I^2 : statistic heterogeneity; *CI*: Confidence Interval

4.2 Neurotoxicity

Ten RCTs reported signs of possible neurotoxicity.

Baral (2010) reported no cases of perioral numbness in both the lidocaine and the control group.

Cassuto (1985) reported light-headedness in 1 patient in the lidocaine group and 1 patient in the control group.

Choi (2012) reported dizziness at 24 hours (1 versus 3 patients in lidocaine and control group, respectively), 48 hours (1 versus 2 patients in lidocaine and control group, respectively), and 72 hours (1 patient in both groups).

Dale (2016) reported 1 case of perioral paresthesia in the lidocaine group versus 0 in the control group.

El-Tahan (2009) reported no cases in either group of light-headedness, perioral numbness, or seizures.

Jain (2015) reported 3 patients with drowsiness in the lidocaine group and 0 in the control group. No patients had perioral numbness. The incidence of light-headedness was comparable in both groups.

Koppert (2004) found comparable incidence of drowsiness and light-headedness in both groups.

McKay (2009) reported 1 case of dizziness and visual disturbance in the lidocaine group versus none in the control group.

Wallin (1987) reported 2 cases of drowsiness in the lidocaine group and none in the control group.

Weinberg (2016) reported dizziness in 14 versus 20 patients and perioral numbness in 2 and 2 patients in the lidocaine and control group, respectively.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high because all included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); wide confidence intervals (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 12 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours post-surgery** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **chronic pain** was downgraded by 1 level because of wide confidence intervals and a low number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption in total postoperative period** was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **arrhythmia** was downgraded by 1 level because of a very low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** was downgraded by 1 level because of a very low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is moderate.

The level of evidence regarding the outcome measure **neurotoxicity** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1), and a very low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is low.

PICO 2. Lidocaine vs. epidural analgesia

Description of studies

Five RCTs were included that compared perioperative lidocaine intravenous with epidural analgesia. In table 2, an overview of these studies is presented.

Table 2. Characteristics of included studies.

Author, year	N (I/C)	Surgical procedure	Lidocaine intervention		Epidural Control	Start infusion ¹	End infusion
			Bolus dose	Infusion dose			
Kuo 2006	20/20	Surgery for colon cancer	2 mg/kg	3 mg/kg/h	Thoracic epidural with lidocaine 2 mg/kg for 10 min, then 3 mg/kg/h + an equal volume of saline i.v.	30 mins pre-op	End of surgery
Kutay Yazici 2021	25/25	Gynecologic cancer surgery	1.5 mg/kg	1.5 mg/kg/h Patients received postoperative PCA (morphine)	Intraoperative i.v. saline infusion + intraoperative remifentanyl infusion 0.1-0.2 µg/kg/min + postoperative PCA with epidural bupivacaine HCl (placed at Th 9-12)	At induction	24 hrs postop
Staikou 2014	20/20	Major large bowel surgery	1.5 mg/kg	2 mg/kg/h + Epidural bolus ropivacaine 20 mg and morphine 1 mg postoperative	Lumbar epidural with 2% lidocaine intraoperative+ Epidural bolus ropivacaine 20 mg and morphine 1 mg postoperative	Pre-induction	End of surgery
Swenson 2010	21/21	Colon resection	None	2 mg/min for <70 kg and 3 mg/min for >70 kg. Reduced due to reaching toxic levels (1 mg/min for <70 kg and 2 mg/min for >70 kg)	Thoracic epidural with bupivacaine 0.125% and hydromorphone 6 µg/mL were started 1 h after the end of surgery	After induction	Day after return of bowel function (mean: 3 days)

Wongyingsinn 2011	30/30	Laparoscopic colorectal surgery	1.5 mg/kg (maximum 100 mg)	2 mg/kg/h intraoperative, 1 mg/kg/h postoperative	Thoracic epidural with bupivacaine 0.25% 5 to 8 mL/h started preoperative. Continuous epidural analgesia with bupivacaine 0.1% and morphine 0.02 mg/mL started post-op	Pre-induction	48 hrs post-op

PCA, patient-controlled analgesia.

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival

Kutay Yazici (2021) reported VAS scores at 15 minutes post-surgery. In the lidocaine group, the mean pain score was 3.8 (SD 0.1) and in the epidural group 3.2 (SD 0.1).

1.2 Postoperative pain at 6 hours

Kutay Yazici (2021) reported VAS scores at 6 hours post-surgery. In the lidocaine group, the mean pain score was 2.4 (SD 0.1) and in the epidural group 2.2 (SD 0.1).

Swenson (2010) reported median pain scores in figures at the day of the surgery. The pain score was higher in the lidocaine than the epidural group (approximately 4.7 vs. 3.2).

1.3 Postoperative pain at 12 hours

Three RCTs reported postoperative pain at 12 hours post-surgery.

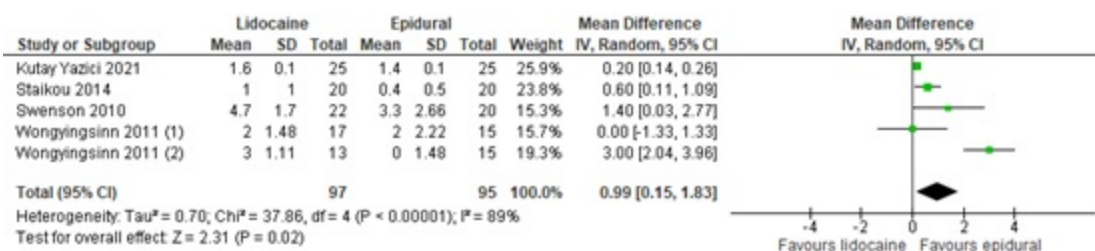
Kuo (2006) reported mean VAS scores at rest in figures. At 12 hours post-surgery, the pain scores for the lidocaine and the TEA group were comparable (both between 2.5 and 3).

Kutay Yazici (2021) reported VAS scores at 12 hours post-surgery. In the lidocaine group, the mean pain score was 1.8 (SD 0.9) and in the epidural group 1.8 (SD 0).

Staikou (2014) reported mean VAS scores at rest. At 12 hours post-surgery, the pain scores for the lidocaine group were 0.6 (SD 0.8) and in the epidural group 0.6 (SD 0.8). The MD was 0.00 (95% CI -0.50, 0.50).

1.4 Postoperative pain at 24 hours

Four RCTs reported postoperative pain at 24 hours post-surgery. Wongyingsinn (2011) compared two types of epidural analgesia to lidocaine. The results are presented in figure 12. The MD is 0.99 (95% CI 0.15, 1.83) in favour of epidural analgesia. This difference is considered not clinically relevant.



Footnotes

(1) colon surgery

(2) rectum surgery

Figure 12. Postoperative pain at 24 hours post-surgery*Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; i^2 : statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval*

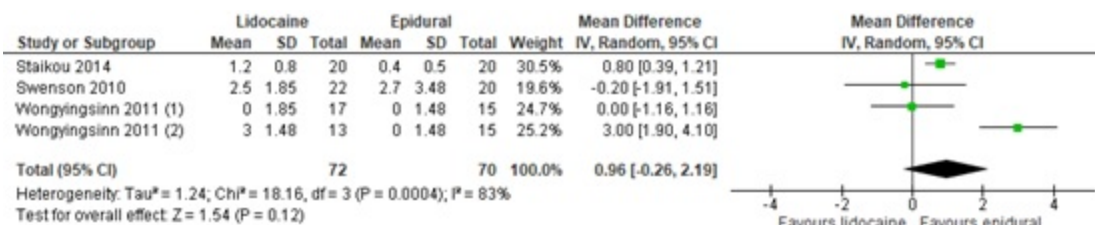
In addition to the pooled data, two studies presented pain scores at 24 hours post-surgery in different ways.

Kuo (2006) reported mean VAS scores at rest in figures. At 24 hours post-surgery, the pain scores in both groups were similar (both around 2.8).

Swenson (2010) reported pain scores in figures after the first operative day. For both groups, the pain scores were similar (both around 2.5).

1.5 Postoperative pain at 48 hours

Three RCTs reported postoperative pain at 24 hours post-surgery. Wongyingsinn (2011) compared two types of epidural analgesia to lidocaine. The results are presented in figure 13. The MD is 0.96 (95% CI -0.26, 2.19) in favour of epidural. This difference is considered not clinically relevant.



Footnotes

(1) colon surgery

(2) rectum surgery

Figure 13. Postoperative pain at 48 hours post-surgery*Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; i^2 : statistic heterogeneity; CI: Confidence Interval*

In addition to the pooled data, two studies presented pain scores at 48 hours post-surgery in different ways.

Kuo (2006) reported mean VAS scores at rest in figures. At 48 hours post-surgery, the pain scores in both groups were similar (both around 2.3).

Swenson (2010) reported pain scores in figures after the second operative day. For both groups, the pain scores varied between 1.5 and 2.

2. Chronic pain

No studies were included comparing lidocaine to epidural analgesia and reporting chronic pain.

3. Postoperative opioid consumption

3.1 Postoperative opioid consumption in PACU

No studies were included comparing lidocaine to epidural analgesia and reporting postoperative opioid consumption in PACU.

3.2 Postoperative opioid consumption in 24 hours

Kutay Yazici (2021) reported the total postoperative morphine consumption in 24 hours, including morphine in postoperative patient-controlled analgesia (PCA). The lidocaine group received 18 mg (SD 3) and the epidural group 0.88 (SD 0.26). However, in the lidocaine group, the patients received PCA with morphine, in the epidural group they did not. The rescue doses morphine provided were similar between both groups: 0.61 mg (SD 0.22) in the lidocaine group and 0.88 mg (SD 0.26) in the epidural group. This difference in rescue medication is not clinically relevant.

Wongyingsinn (2011) reported postoperative morphine consumption in 24 hours. The lidocaine group received a median of 25.5 mg (interquartile range (IQR) 17-41) via PCA and the epidural group 3.8 mg (IQR 3.3-4.9) morphine via epidural. This difference is considered clinically relevant in favour of the epidural group.

3.3 Opioid consumption in total postoperative period

Staikou (2014) reported morphine consumption in the total postoperative period (48 hours). Both groups received morphine and ropivacaine via a patient-controlled epidural analgesia pump starting in PACU if analgesia was inadequate. The lidocaine group reported a mean postoperative morphine consumption of 2.72 mg (SD 1.01) and the epidural group 2.56 mg (SD 0.2). The MD is 0.16 (95% CI -0.29, 0.61) in favour of epidural analgesia. This difference is considered not clinically relevant.

Wongyingsinn (2011) reported postoperative morphine consumption in 48 hours. The lidocaine group received a median of 8.5 (IQR 0-31) via PCA and the epidural group 2.9 (IQR 2.0-3.5) morphine via epidural. This difference is considered not clinically relevant in favour of the epidural group.

Wongyingsinn (2011) also reported oral oxycodone consumption as breakthrough medication at 72 hours post-surgery. The lidocaine group received a median of 20.0 (IQR 20-32) mg and the epidural group 27.5 (IQR 20-35). This difference in favour of the intravenous lidocaine group was not considered clinically relevant.

4. Adverse events

Adverse events are divided into cardiotoxicity and neurotoxicity. In addition, two studies reported that there were no signs of lidocaine toxicity in either of the groups (Kutay Yazici, 2021; Wongyingsinn, 2011).

4.1 Cardiotoxicity

Cardiotoxicity was divided into arrhythmias and hypotension.

4.1.1 Arrhythmia

Kuo (2006) reported bradycardia in 3 out of 20 patients (15%) in the lidocaine group and 0 out of 20 in the epidural group.

Swenson (2010) reported arrhythmia in 1 out of 22 (4.5%) patients in the lidocaine group and 1 out of 20 (5%) patients in the epidural group.

4.1.2 Hypotension

No studies were included comparing lidocaine to epidural analgesia and reporting hypotension.

4.2 Neurotoxicity

Staikou (2014) reported 1 out of 20 patients (5%) with transient confusion in the lidocaine group and 0 out of 20 in the epidural group.

Swenson (2010) reported dizziness/light-headedness in 1 out of 21 patients (4.8%) in both groups.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding all outcome measures started as high, because the studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours post-surgery** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 12 hours post-surgery** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); the pooled data crossing the boundary of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 48 hours post-surgery** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); the pooled data crossing the boundary of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **chronic pain** could not be graded, since no studies were included that reported this outcome measure.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** could not be graded, since no studies were included that reported this outcome measure.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption in total postoperative period** was downgraded by 2 levels because of the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **arrhythmia** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** could not be graded, since no studies were included that reported this outcome measure.

The level of evidence regarding the outcome measure **incidence of neurotoxicity** was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following two questions: 1. What is the effectiveness of adding lidocaine intraoperatively to standard care (not epidural) in surgical patients on postoperative pain, adverse events and rescue analgesic consumption?

2. What is the effectiveness of adding lidocaine intraoperatively to standard care in comparison to an epidural in surgical patients on postoperative pain, adverse outcomes and rescue analgesic consumption?

PICO 1.

P	(patients)	patients undergoing a surgical procedure
I	(intervention)	intraoperative lidocaine i.v.
C	(comparison)	standard care
O	(outcomes)	postoperative pain (acute and chronic) postoperative opioid consumption adverse events (cardiotoxicity (hypotension, arrhythmia) and neurotoxicity (altered mental status, slurred speech))

PICO 2.

P	(patients)	patients undergoing a surgical procedure
I	(intervention)	intraoperative lidocaine i.v.
C	(comparison)	epidural analgesia
O	(outcomes)	postoperative pain (acute and chronic) postoperative opioid consumption adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain at rest: Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) or Verbal Rating Scale (VRS)) at post-anesthesia care unit (PACU) arrival, 6, 12, 24 and 48 hours post-surgery. Chronic postoperative pain: pain > 3 months, in line with the international association study of pain (IASP). Postoperative opioid consumption was assessed in PACU, 24 hours post-surgery and total postoperative period.

Adverse events included cardiotoxicity (hypotension, arrhythmia) and neurotoxicity (altered mental status, slurred speech). The working group did not define hypotension, arrhythmia, altered mental status and slurred speech, but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR <0.91 or >1.10; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 26-1-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1,199 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT
- Published $\geq$ 2000
- Patients $\geq$ 18 years
- Conform either of the PICO's

A total of 19 systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 17 systematic reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Subsequently, RCTs were screened that were published after the search date of the included systematic reviews. Therefore, 11 recently published RCTs were included in addition to the systematic reviews.

Results

Two systematic reviews and 11 recently published RCTs were included in the analysis of the literature. For PICO 1, lidocaine vs. standard care, the Cochrane review by Weibel (2018), and 11 recent RCTs were included. Weibel (2018) included 66 RCTs comparing lidocaine to standard care.

For PICO 2, lidocaine vs. epidural analgesia, the Cochrane review by Weibel (2018) was included again, and 3 additional RCTs. Weibel (2018) included 2 RCTs comparing lidocaine to epidural analgesia.

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Caille G, Leloir J, Latour Y, Besner JG. GLC determination of lidocaine in human plasma J Pharm Sci. 1977 Oct;66(10):1383-5.
- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. Anesthesiology. 2017 Apr;126(4):729-737. doi: 10.1097/ALN.0000000000001527. PMID: 28114177.
- Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, Eipe N, Smith AF. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. Anaesthesia. 2021 Feb;76(2):238-250.
- Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, Eipe N, Smith AF. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety Anaesthesia. 2021 Feb;76(2):238-250. doi: 10.1111/anae.15270.
- Ghimire A, Subedi A, Bhattarai B, Sah BP. The effect of intraoperative lidocaine infusion on opioid consumption and pain after totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernioplasty: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2020 Jun 3;20(1):137.
- Ho MLJ, Kerr SJ, Stevens J. Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Korean J Anesthesiol. 2018 Feb;71(1):57-65.
- Kendall MC, McCarthy RJ, Panaro S, Goodwin E, Bialek JM, Nader A, De Oliveira GS Jr. The Effect of Intraoperative Systemic Lidocaine on Postoperative Persistent Pain Using Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials Criteria Assessment Following Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Pain Pract. 2018 Mar;18(3):350-359.
- Kutay Yazici K, Kaya M, Aksu B, Ünver S. The Effect of Perioperative Lidocaine Infusion on Postoperative Pain and Postsurgical Recovery Parameters in Gynecologic Cancer Surgery. Clin J Pain. 2021 Feb 1;37(2):126-132. doi: 10.1097/AJP.0000000000000900. PMID: 33229930.
- Miller M. Safety of postoperative lidocaine infusions on general care wards without continuous cardiac monitoring in an established enhanced recovery program. Reg Anesth Pain Med 2022;0:12.
- Peng X, Zhao Y, Xiao Y, Zhan L, Wang H. Effect of intravenous lidocaine on short-term pain after hysteroscopy: a randomized clinical trial. Braz J Anesthesiol. 2021 Jul-Aug;71(4):352-357. doi: 10.1016/j.bjane.2021.02.015. Epub 2021 Feb 6. PMID: 34229861; PMCID: PMC9373697.
- Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. Br J Anaesth. 2008 Dec;101(6):832-40. doi: 10.1093/bja/aen300. Epub 2008 Oct 22. PMID: 18945716.
- Lu X, Li X, Guo K, Li T, Yang Y, Lu W, Wang S, Liu S. Effects of Systemic Lidocaine on Postoperative Recovery Quality and Immune Function in Patients Undergoing Laparoscopic Radical Gastrectomy. Drug Des Devel Ther. 2021 May 3;15:1861-1872. doi: 10.2147/DDDT.S299486. PMID: 33976537; PMCID: PMC8106403.
- Rekatsina M, Theodosopoulou P, Staikou C. Effects of Intravenous Dexmedetomidine Versus Lidocaine on Postoperative Pain, Analgesic Consumption and Functional Recovery After Abdominal Gynecological Surgery: A Randomized Placebo-controlled Double Blind Study. Pain Physician. 2021 Nov;24(7):E997-E1006. PMID: 34704710.
- Sherif AA, Elersy HE. The impact of dexmedetomidine or xylocaine continuous infusion on opioid consumption and recovery after laparoscopic sleeve gastrectomy. Minerva Anesthesiol. 2017 Dec;83(12):1274-1282. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11855-9. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28607333.
- Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery

following laparoscopic Cholecystectomy-A randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2017 Sep;45:8-13. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.07.042. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28705592.

Wang Q, Ding X, Huai D, Zhao W, Wang J, Xie C. Effect of Intravenous Lidocaine Infusion on Postoperative Early Recovery Quality in Upper Airway Surgery. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E63-E69. doi: 10.1002/lary.28594. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32119135.

Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 4;6(6):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub3. PMID: 29864216; PMCID: PMC6513586.

Xu S, Wang S, Hu S, Ju X, Li Q, Li Y. Effects of lidocaine, dexmedetomidine, and their combination infusion on postoperative nausea and vomiting following laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021 Aug 4;21(1):199. doi: 10.1186/s12871-021-01420-8. PMID: 34348668; PMCID: PMC8336323.

Opioïdsparende Anesthesie bij obesitas – Postoperatief

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van opioïdvrije en opioïdsparende anesthesie (postoperatief) bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan onder algehele anesthesie?

Aanbeveling

Overweeg opioïdvrije anesthesie postoperatief alleen in studieverband.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht naar het effect van postoperatieve opioïdvrije en opioïdsparende anesthesie in vergelijking met anesthesie met opioïden in patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan onder algehele anesthesie. Er werden geen RCT's gevonden die een opioïdvrije strategie of een opioïdsparende postoperatieve strategie vergeleken met een strategie met opioïden. Daarom kunnen er geen conclusies getrokken worden over de (in)effectiviteit van postoperatieve opioïdvrije of opioïdsparende anesthesie bij patiënten met obesitas. Er bestaat hier dan ook een kennislacune.

Er zijn verschillende methoden om minder opioïden toe te dienen. Door gebruik te maken van multimodale pijnstilling, maar bijvoorbeeld ook door het toepassen van neuraxiale en locoregionale technieken, worden opioïd-gerelateerde complicaties in deze groep verminderd (Rodgers, 2000; Kehlet, 2001). Bij pijnstilling met een lagere dosis of zonder opioïden worden de bijwerkingen van opioïden minder vaak geobserveerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Uit eerder onderzoek naar de voorkeuren van de patiënt in de directe postoperatieve fase na algehele anesthesie bleek dat de belangrijkste factor voor patiëntencomfort het ontbreken van postoperatief misselijkheid en braken is (49%), daarna optimale pijnstilling (27%), gevolgd door niet suf zijn (13%) en als laatste of en hoeveel de patiënt ervoor over heeft om extra te betalen om bepaalde bijwerkingen te voorkomen (11%) (Orkin, 1992; Eberhart, 2002). Adequate postoperatieve pijnstilling, dus zonder bijwerkingen, geeft de patiënt comfort. Hierdoor is de patiënt eerder in staat te mobiliseren, waardoor het risico op respiratoire complicaties met verlengde ziekenhuisopname en mortaliteit tot gevolg afneemt (Kaffarnik, 2009). Een ziekenhuisopname is stressvol voor de patiënt (Palmer, 2021). Een voorspoedig postoperatief herstel leidt tot een kortere ziekenhuisopname, wat voor de gehospitaliseerde patiënt waardevol is.

Door gebruik te maken van opioïden in het postoperatieve traject wordt comfort nagestreefd. Zoals in de eerste alinea beschreven is comfort niet alleen afhankelijk van voldoende pijnmedicatie. Opioïden hebben nadelige effecten zoals misselijkheid, sufheid, delier, blaasretentie, respiratoire insufficiëntie en risico op verslaving. Per patiënt moet worden gezocht naar de juiste balans tussen enerzijds voldoende pijnstilling en anderzijds zo min mogelijk bijwerkingen van de pijnstilling. Voor de patiënt blijkt dat het voorkomen van postoperatieve misselijkheid en braken en adequate pijnstilling essentieel voor snel herstel.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van intraveneuze opiatenopioïden die worden gebruikt op de recovery en afdeling zijn te overzien (<10 euro). Optimalisatie van de kosten rondom postoperatieve pijnstilling is weinig afhankelijk van de prijs van de pijnmedicatie. Het verschil in deze kosten staat echter in schril contrast t.o.v. de kosten van de opnameduur op de recovery en in het ziekenhuis. Kortere opnameduur leidt tot minder druk op het personeel en de ziekenhuisbedden in tijden van schaarste in de zorg. Er zijn echter geen aanwijzingen dat opioïdvrrije of -sparende anesthesie zorgen voor een kortere opnameduur en op deze manier de kosten kunnen verlagen. Wel is bekend hoeveel meer opioïden nodig zijn voor goede pijnstilling des te langer het ziekenhuisverblijf (Kim, 2023). Tevens blijkt dat leeftijd en BMI onafhankelijke risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van een paralytische ileus (Svatek, 2010).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het realiseren van een optimaal pijnbeleid binnen de zorginstelling is een belangrijke kwaliteitsindicator (IGJ, 2023). Er bestaan aanwijzingen dat pijnbeleving anders is in patiënten met obesitas t.o.v. patiënten met een normaal BMI (Torensma, 2017) ook in de postoperatieve fase (Cohen, 2020). Dit kan invloed hebben op het postoperatieve pijnbeleid.

De aanvaardbaarheid van opioïdvrrije en opioïdsparende postoperatieve pijnstilling bij patiënten met obesitas is op basis van de huidige literatuur niet te verantwoorden door het gebrek aan bewijs. Wanneer centra kennis en ervaring hebben en een helder protocol hebben opgesteld ten aanzien van opioïdvrrije of -sparende anesthesie bij patiënten met obesitas is ons advies hun bevindingen op te schrijven in onderzoeksverband. Op die manier kunnen in de toekomst uitspraken worden gedaan over gebruik van opioïdvrrije en opioïdsparende postoperatieve pijnstilling op basis van wetenschappelijk bewijs.

Een algemeen aanvaarde handreiking om pijn te behandelen is de WHO-pijnladder. Hierbij wordt trapsgewijs gekozen voor Paracetamol, NSAID's, zwakke opioïden en sterke opioïden, afhankelijk van de ernst van de pijn. Daarnaast kunnen locoregionale technieken uitkomst bieden om postoperatief minder of geen opioïden te hoeven gebruiken. Deze aanpak is ook toe te passen bij de patiënt met obesitas.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen literatuur over postoperatieve toediening van opioïdsparende middelen ten opzichte van opioïden bij patiënten met obesitas. Voor de patiënt is adequate pijnstilling essentieel voor snel herstel. Op basis van de huidige literatuur en ervaringen is het onduidelijk of dit bewerkstelligd wordt door opioïdvrrije en -sparende anesthesie postoperatief, waardoor terughoudendheid geboden is. Daarbij zijn de gebruikte opioïdvrrije methoden wisselend. Een helder protocol in de zorginstelling leidt tot een eenduidige manier van werken wat veiligheid, ervaring en data genereert. Gebruik van opioïdvrrije of opioïdsparende postoperatieve pijnstilling in onderzoeksetting kan meer wetenschappelijk bewijs opleveren om adviezen t.a.v. dit onderwerp in de toekomst te geven waarbij meer duidelijk zal worden over keuze van de middelen en de doseringen (inclusief hoe die doseringen moeten worden aangepast bij toenemende obesitas).

Onderbouwing

Achtergrond

Adequate pijnstilling na een operatie verbetert patiëntcomfort en leidt tot snellere mobilisatie. Opioïden nemen een prominente plaats in binnen het pijnbeleid na grote chirurgie. Opioïden hebben echter ook bijwerkingen, zoals respiratoire insufficiëntie, sufheid en misselijkheid. De patiënt met obesitas heeft mogelijk meer last van bepaalde bijwerkingen. Gedacht kan worden aan de verhoogde prevalentie van obstructief slaapapneu (OSA) in deze groep, waarbij de negatieve invloed van opioïden op OSA het risico op respiratoire complicaties kan vergroten (Schug, 2011). De vraag is dan ook of adequate pijnstilling gerealiseerd kan worden zonder of met minder gebruik van opioïden.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of postoperative opioid free or opioid-sparing anesthesia on postoperative pain, postoperative rescue analgesic consumption PONV, respiratory depression and mortality when compared with an opioid-based anesthesia strategy in patients with obesity undergoing a surgical procedure and requiring general anesthesia. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies were included in the current analysis of literature.

Postoperative pain

No studies were included reporting the outcome measure 'postoperative pain'.

Postoperative rescue analgesic consumption

No studies were included reporting the outcome measure 'postoperative rescue analgesic consumption'.

Postoperative nausea and vomiting

No studies were included reporting the outcome measure 'postoperative nausea and vomiting'.

Respiratory depression

No studies were included reporting the outcome measure 'respiratory depression'.

Mortality

No studies were included reporting the outcome measure 'mortality'.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures postoperative pain, postoperative rescue analgesic consumption, PONV, respiratory depression and mortality could not be graded as no studies comparing postoperative opioid free or opioid-sparing versus opioid-based anesthesia in patients with obesity undergoing surgery requiring general anesthesia were found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the favorable and unfavorable effects of opioid free and opioid-sparing anesthesia (postoperative) in patients with obesity undergoing surgery requiring general anesthesia?

P: Patients with obesity (BMI ≥ 30) undergoing surgery requiring general anesthesia

I: Opioid-free anesthesia (OFA) or opioid-sparing strategy postoperative

C: (Classic) opioid-based strategy postoperative

O: Postoperative pain, postoperative rescue analgesic consumption, postoperative nausea and vomiting (PONV), respiratory depression, mortality

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain and postoperative rescue analgesic consumption as a critical outcome measure for decision making; and PONV, respiratory depression and mortality as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group defined postoperative pain score as pain score assessed on a visual analogue scale (VAS) or numeric rating scale (NRS). We distinguish pain scores assessed in the early (<1 hour), intermediate (4 to 8 hours) or late (24-48 hours) postoperative period.

Postoperative rescue analgesics were assessed in the first 24 hours and 48 hours postoperatively.

The working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following as a minimal clinically (patient) important difference:

Postoperative pain score: MD (mean difference) >10% of the maximum score (Myles, 2017)

Postoperative rescue analgesic consumption: MD >20% compared with control group.

PONV: $0.8 \leq \text{risk ratio (RR)} \leq 1.25$

Respiratory depression: $0.91 \leq \text{RR} \leq 1.10$

Mortality: $0.95 \leq \text{RR} \leq 1.05$

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 9-1-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1120 hits. The search was combined for intra- and postoperative opioid-sparing anesthesia. Studies were selected based on the following criteria: 1) a systematic review of observational comparative studies or randomized controlled trials (RCTs), or an RCT, or an observational comparative study, 2) published after 2010, 3) including only patients with obesity (BMI ≥ 30) undergoing a surgical procedure and requiring general anesthesia 4) comparing an opioid free or postoperative opioid sparing anesthesia regimen with an postoperative opioid-based anesthesia regimen, 5) reporting at least one of the following outcome measures: postoperative pain, postoperative rescue analgesic consumption, PONV, respiratory depression or mortality. A total of 41 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 41 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and zero studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):353-360. doi: 10.1016/j.bpa.2019.09.002. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31785720.
- Cohen B, Tanios MA, Koyuncu O, Yilmaz HO, Raza S, Mukhdomi J, Artis AS, Seif J, Chhabada S, Turan A. Association between higher BMI and postoperative pain and opioid consumption in pediatric inpatients - A retrospective cohort study. *J Clin Anesth.* 2020 Jun;62:109729. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109729. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32006800.
- Ebenhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient Preferences for Immediate Postoperative Recovery. *BJA.* 2002;89(5):760-61.
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Basisset Medisch Specialistische Zorg 2024. 2024. Access: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/ziekenhuizen-en-klinieken/publicaties/indicatorensets/2023/10/16/basisset-medisch-specialistische-zorg-2024>
- Kaffarnik M, Utzolino S. Postoperatives Management bei Patienten mit einem BMI > 40 kg / m² [Postoperative management of patients with BMI > 40 kg / m²]. *Zentralbl Chir.* 2009 Feb;134(1):43-9. German. doi: 10.1055/s-0028-1098806. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19242882.
- Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* 2001 Jul;87(1):62-72. doi: 10.1093/bja/87.1.62. PMID: 11460814.
- Orkin FK. What do Patients Want? Preferences for Immediate Postoperative Recovery. *Anesth Analg.* 1992;74:p.S225.
- Kim SSY, MacNevin W, Whalen S, Rendon RA, Bell DG, Duplisea J, Bailly G, Cox A, Mason RJ. Examining the impact of postoperative opioid use on length of hospital stay following radical cystectomy. *Can Urol Assoc J.* 2023 Jun;17(6):199-204. doi: 10.5489/cuaj.8167. PMID: 36952303; PMCID: PMC10263282.
- Palmer PK, Wehrmeyer K, Florian MP, Raison C, Idler E, Mascaro JS. The prevalence, grouping, and distribution of stressors and their association with anxiety among hospitalized patients. *PLoS One.* 2021 Dec 6;16(12):e0260921. doi: 10.1371/journal.pone.0260921. PMID: 34871325; PMCID: PMC8648119.
- Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000 Dec 16;321(7275):1493. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493. PMID: 11118174; PMCID: PMC27550.
- Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011 Mar;25(1):73-81. doi: 10.1016/j.bpa.2010.12.001. PMID: 21516915.
- Svatek RS, Fisher MB, Williams MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Noguera-González GM, Urbauer DL, Dinney CP. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology.* 2010 Dec;76(6):1419-24. doi: 10.1016/j.urology.2010.02.053. Epub 2010 May 15. PMID: 20472264.
- Torensma B, Oudejans L, van Velzen M, Swank D, Niesters M, Dahan A. Pain sensitivity and pain scoring in patients with morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 May;13(5):788-795. doi: 10.1016/j.soard.2017.01.015. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28216116.
- Svatek R, Fisher M, Williams M, et al. Age and Body Mass Index are Independent Risk factors for the Development of Postoperative Paralytic Ileus after Radical Cystectomy. *Urology.* 2010;76:1429-24.
- von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Reber A, Schneider MC. Effect of obesity and thoracic epidural analgesia on perioperative spirometry. *Br J Anaesth.* 2005 Jan;94(1):121-7. doi: 10.1093/bja/ae295. Epub 2004 Oct 14. PMID: 15486001.

Multimodale pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van multimodale pijnbehandeling bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Meerwaarde van multimodale pijnbehandeling
2. Organisatie van multimodale pijnbehandeling

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Meerwaarde van een combinatie van middelen

Aanbeveling

Geef de voorkeur aan een combinatie van multimodale componenten.

Geneesmiddelen die als monotherapie geen klinisch relevante effecten lijken te geven op analgesie, kunnen wel gebruikt worden als multimodaal component.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een niet-systematische literatuur search uitgevoerd om de effectiviteit van de toevoeging van een tweede multimodale component vergeleken met standaard analgesie en standaard analgesie plus een multimodale component bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen te onderzoeken.

Postoperatieve pijn was de cruciale uitkomstmaat en het postoperatieve gebruik van opioïden was een belangrijke uitkomstmaat voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn is er geconcludeerd dat bij 2-4 uur, 6-8 uur en op 12 uur postoperatief pijnscores mogelijk lager zijn bij toevoeging van een tweede multimodale component. De bewijskracht hiervoor is laag (GRADE) vanwege inconsistente resultaten en indirectheid (niet alle mogelijke combinaties van multimodale componenten zijn onderzocht). Er werd wel een klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van de combinatie van meerdere multimodale componenten.

Over postoperatieve pijn bij aankomst PACU tot 1 uur postoperatief en 24 uur postoperatief is een zeer lage bewijskracht (GRADE) gevonden vanwege dezelfde redenen, maar hierbij ligt het verschil in een grijs bereik van klinische relevantie.

Voor postoperatief gebruik van opioïden gedurende de totale postoperatieve periode (meestal 24 uur) is er waarschijnlijk een pijnverlagend effect voor de combinatie van multimodale componenten. De bewijskracht ook hiervoor is laag (GRADE) vanwege inconsistente resultaten en indirectheid (niet alle mogelijke combinaties van multimodale componenten zijn onderzocht).

Voor de klinische praktijk wijst de combinatie van lagere pijnscores (ook is het in het grensbereik van klinische relevantie) en een reductie van opioïdengebruik wel op een duidelijk analgetisch effect.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De bijwerkingen en mogelijke complicaties van een combinatie van multimodale componenten waren niet als uitkomstmaat gedefinieerd. Om bradycardie en hypotensie te voorkomen lijkt voorzichtigheid geboden bij de combinatie van esmolol met dexmedetomidine of clonidine. De combinatie van componenten met eenzelfde of soortgelijke werkmechanisme lijkt weinig zinvol, zoals dexmedetomidine met clonidine of pregabaline met gabapentine. De combinatie van verschillende componenten die op de NMDA-receptor werken kan wel effectief zijn. Zo is de toevoeging van ketamine aan methadon onderzocht met een duidelijk verbeterd analgetisch effect.

Er is geen procesevaluatie gedaan die de implementatie van de combinatie van multimodale componenten in de Nederlandse setting beschrijft. Daarentegen zijn er veel studies die de toepassing van een combinatie van multimodale componenten hebben beschreven. Hieruit kan afgeleid worden dat de toepassing haalbaar moet zijn.

Een verschil van aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie voor de combinatie van multimodale componenten vergeleken met de monotherapie van een multimodale component is niet aannemelijk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk om een adequate pijnbehandeling postoperatief te hebben. De voorkeur gaat ernaar uit om dat te bereiken met minder gebruik van opioïden. Daardoor zal het risico op de bijwerkingen door opioïden afnemen, zoals obstipatie, sufheid en postoperatieve misselijkheid en braken. De bijwerkingen en mogelijke complicaties van een combinatie van multimodale componenten waren niet als uitkomstmaat gedefinieerd. Voor de bijwerkingen van de individuele multimodale componenten verwijzen wij naar de betreffende hoofdstukken.

Kosten (middelenbeslag)

De algehele kosteneffectiviteit van de combinatie van multimodale componenten is nog niet in kaart gebracht. Uitgaande van een monotherapie met alleen een multimodale component zal de totale tijd van het klaarmaken en toedienen van een extra middel iets langer zijn. Alle multimodale componenten zijn middelen die reeds op de operatiekamer worden toegediend. Er is daardoor geen extra scholing of kwalificatie van personeel nodig. Als er minder opiaten perioperatief of kort postoperatief gegeven worden, zal dat administratietijd schelen die verbonden is aan de opiumwetgeving.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De combinatie van multimodale analgetische componenten in aanvulling op de standaard-analgesie (paracetamol, NSAID, opioïden) veroorzaakt mogelijk een verlagend effect op de pijnscores postoperatief en een reductie van het opioïdengebruik. Voor de klinische praktijk wijst de combinatie van lagere pijnscores en een reductie van opioïdengebruik wel op een duidelijk analgetisch effect.

Interessant is dat op meerdere onderzochte tijdstippen met de toevoeging van een tweede multimodale component wel een klinisch relevant verschil in pijnscores vergeleken met standaard analgesie bereikt werd, en dat dit niet met de monotherapie van een multimodale component bereikt werd. Een belangrijk punt die in alle modules werd meegewogen was de klinische significantie. Voor de postoperatieve pijnscore werd een verschil van minimaal 1 punt op een 0-10 NRS schaal als klinisch relevant gezien. Vaak werd dan geconcludeerd dat het verschil wel statistisch significant maar niet klinisch relevant is. Al deze analyses waren gebaseerd op het gebruik van een enkel multimodale component alleen. Bovenstaande resultaten voor de combinaties van multimodale componenten laten zien, dat met de combinatie van multimodale componenten dan wel ook klinische significantie bereikt kan worden. Dit heeft consequenties voor aanbevelingen voor de klinische praktijk waarin combinaties van multimodale componenten meer gebruikelijk zijn dan gebruik van een enkel multimodale component.

Onderbouwing

Achtergrond

Multimodale analgesie beoogt het toedienen van analgetica met verschillende werkingsmechanismen voor een additief effect. Standaard worden paracetamol, NSAID (indien geen contra-indicaties) en opioïden toegediend. In de voorgaande hoofdstukken is uitgebreid de waarde van toevoeging van individuele componenten van multimodale analgesie beschreven en onderzocht. Dit waren vooral one-factor-at-a-time studies. Vaak worden in de praktijk deze componenten met elkaar gecombineerd. Hierbij gaat het dus om multimodale farmacologische analgesie. Om deze combinaties goed te kunnen beoordelen is een “factorial study design” nodig, waarbij twee (of meer) interventies (hier: multimodale componenten) tegelijk met elkaar vergeleken worden. Het aantal gepubliceerde factoriële trials over multimodale analgesie is beperkt. Er zijn geen studies bekend die een 3x3 of hoger factorieel design hebben. Het hoogste aantal multimodale componenten, zoals in de voorgaande hoofdstukken beschreven, dat systematisch onderzocht werd is 2 in een 2x2 factorieel design. Hierdoor is het moeilijk om een goed onderbouwde conclusie te trekken over de effectiviteit van de combinatie van 3 of meer van de boven beschreven componenten van multimodale analgesie en werd in deze module gefocust op het effect van de toevoeging van een tweede multimodale component.

Conclusies / Summary of Findings

Taken together, the following conclusions could be drawn:

- The use of a second multimodal component may further reduce postoperative pain scores at PACU arrival and 24 hours post-surgery in surgical patients, but the evidence is uncertain (very low GRADE; *sources: Patel, 2016, Sivaji, 2022; Xu, 2017; Martinez, 2014; Ghadami, 2021, Choi, 2013; Demirhan, 2014; Demirhan, 2013; Momon, 2019; Zengin, 2015*)
- The use of a second multimodal component may further reduce postoperative pain scores at 2-4, 6-8 and 12 hours post-surgery in surgical patients (low GRADE; *sources: Patel, 2016; Sivaji, 2022; Xu, 2017; Ghadami, 2021; Choi, 2013; Demirhan, 2014; Demirhan, 2013; Zengin, 2015*)
- The use of a second multimodal component may further reduce opioid consumption in the total postoperative period in surgical patients (low GRADE; *sources: Patel, 2016, Sivaji, 2022; Xu, 2017; Jabbour, 2020, Adhikary, 2021, Martinez, 2014; Abdelgalil, 2018; Demirhan, 2014; Demirhan, 2013; Mathiesen, 2008, Mathiesen, 2009; Momon, 2019; Zengin, 2015*)

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, different controls were used, in various surgeries and using different scales to assess postoperative pain. The number of patients per arm ranged from 20 to 99. All studies were single-centered RCTs.

Table 1. Characteristics of studies that compared adding a second multimodal component with controls

Author, year	Intervention	Control	Surgery type	N
Patel, 2016	ketamine 1.0 mg/kg and clonidine 1ug/kg	C1: saline C2: clonidine 1 ug/kg	Off pump CABG	I: 25 C1: 25 C2: 25

Guo, 2022	dexmedetomidine 0.5 ug/kg and lidocaine 1.5 mg/kg then 2 mg/kg/h	C1: saline C2: lidocaine 1.5 mg/kg then 2 mg/kg/h C3: dexmedetomidine 0.5 ug/kg	Thyroidectomy	I: 31 C1: 30 C2: 31 C3: 30
Sivaji, 2022	dexmedetomidine 1 ug/kg then 0.5 ug/kg/h and lidocaine 1.5 mg/kg then 2 mg/kg/h	C1: saline C2: lidocaine 1.5 mg/kg then 2 mg/kg/h C3: dexmedetomidine 1 ug/kg then 0.6 ug/kg/h	Robotic abdominal hysterectomy	I: 24 C1: 24 C2: 24 C3: 24
Xu, 2017	dexmedetomidine 0.5 ug/kg then 0.4 ug/kg/h and lidocaine 1.5 mg/kg then 1.5 mg/kg/h	C1: saline C2: lidocaine 1.5 mg/kg then 1.5 mg/kg/h C3: dexmedetomidine 0.5 ug/kg then 0.4 ug/kg/h	Abdominal hysterectomy	I: 60 C1: 60 C2: 60 C3: 60
Koc, 2007	gabapentin 800mg and dexamethasone 8mg	C1: placebo C2: gabapentin 800mg C3: dexamethasone 8mg	Varicocele surgery	I: 20 C1: 20 C2: 20 C3: 20
Lee, 2018	ketamine 0.5 mg/kg and dexamethasone 0.1 mg/kg	C1: ketamine 0.5 mg/kg C2: dexamethasone 0.1 mg/kg	Laparoscopic gynecologic surgery	I: 99 C1: 99 C2: 99
Adhikary, 2021	ketamine 0.5 mg/kg and magnesium 2g i.v.	C1: placebo C2: ketamine 0.5 mg/kg	Laparoscopic sleeve gastrectomy	I: 34 C1: 37 C2: 37
Hassan, 2021	ketamine 0.5 mg/kg then 0.12 mg/kg/h and magnesium 50mg/kg then 8 mg/kg/h	C1: ketamine 0.5 mg/kg then 0.12 mg/kg/h	Cancer breast surgery	I: 43 C1: 44
Jabbour, 2014	ketamine 0.2 mg/kg then 0.15 mg/kg/h and magnesium 50mg/kg then 8 mg/kg/h	C1: ketamine 0.2 mg/kg then 0.15 mg/kg/h	Scoliosis surgery	I: 25 C1: 25
Jabbour, 2020	ketamine 0.2 mg/kg then 0.15 mg/kg/h and magnesium 50mg/kg then 8 mg/kg/h	C1: placebo C2: ketamine 0.2 mg/kg then 0.15 mg/kg/h	Open bariatric surgery	I: 20 C1: 20 C2: 20
Varas, 2020	ketamine 0.3 mg/kg then 0.15 mg/kg/h and magnesium 50mg/kg then 10 mg/kg/h	C1: placebo C2: ketamine 0.3 mg/kg then 0.15 mg/kg/h	Abdominoplasty and/or liposuction	I: 22 C1: 21 C2: 20

Murphy, 2021	methadone 0.2 mg/kg and ketamine 0.3 mg/kg/h then postop 0.1 mg/kg/h	C1: methadone 0.2 mg/kg	Spinal surgery	I: 66 C1: 61
Martinez, 2014	pregabalin 150 mg and ketamine 0.5 mg/kg then 0.18 mg/kg/h	C1: placebo C2: pregabalin 150 mg C3: ketamine 0.5 mg/kg then 0.18 mg/kg/h	Total hip arthroplasty	I: 30 C1: 30 C2: 28 C3: 32
Ghadami, 2021	pregabalin 300 mg and ketamine 0.3 mg/kg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg C3: ketamine 0.3 mg/kg	Abdominal hysterectomy	I: 35 C1: 35 C2: 35 C3: 35
Mendonca, 2020	lidocaine 2 mg/kg then 3 mg/kg/h and magnesium 50 mg/kg then 15 mg/kg/h	C1: remifentanyl 0.1 ug/kg/min C2: lidocaine 2 mg/kg then 3 mg/kg/h C3: magnesium 50 mg/kg then 15 mg/kg/h	Mastectomy	I: 30 C1: 30 C2: 30 C3: 30
Abdelgalil, 2019	pregabalin 300 mg and magnesium 50mg/kg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg C3: magnesium 50 mg/kg	Thoracic surgery for lung or pleural cancer	I: 30 C1: 30 C2: 30 C3: 30
Choi, 2013	pregabalin 150 mg then 150mg every 12 h for 4 days and dexamethasone 16mg	C1: placebo C2: pregabalin 150 mg then 150mg every 12 h for 4 days	Lumbar spinal surgery	I: 36 C1: 36 C2: 36
Demirhan, 2014	pregabalin 300 mg and dexamethasone 8mg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg	Septoplasty	I: 30 C1: 30 C2: 30
Demirhan, 2013	pregabalin 300 mg and dexamethasone 8mg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg	Rhinoplasty surgery	I: 30 C1: 30 C2: 30
Mathiesen, 2011	pregabalin 300 mg and dexamethasone 8mg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg	Tonsillectomy	I: 43 C1: 45 C2: 43
Mathiesen, 2008	pregabalin 300 mg and dexamethasone 8mg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg	Hip arthroplasty	I: 38 C1: 40 C2: 42

Mathiesen, 2009	pregabalin 300 mg and dexamethasone 8mg	C1: placebo C2: pregabalin 300 mg	Abdominal hysterectomy	I: 40 C1: 39 C2: 37
Momon, 2019	pregabalin 150 mg and dexamethasone 0.2 mg/kg	C1: placebo C2: pregabalin 150 mg C3: dexamethasone 0.2 mg/kg	Spinal surgery	I: 35 C1: 36 C2: 36 C3: 38
Zengin, 2015	pregabalin 150 mg and lidocaine 1mg/kg then 2mg/kg/h	C1: placebo C2: pregabalin 150 mg C3: lidocaine 1mg/kg then 2mg/kg/h	Laparotomy	I: 20 C1: 20 C2: 20 C3: 20

Results

1. Postoperative pain

Postoperative pain was assessed at PACU arrival-1h post-surgery, 2-4 hours, 6-8 hours, 12 hours and 24 hours post-surgery. Multiple studies reported pain on other time points as shown in the evidence tables. For these analyses, the most widely used time points are included as predefined in the PICO.

A lower score indicated less pain for all scales. In case data could not be pooled, results were summarized.

1.1 Postoperative pain at PACU arrival – 1 h post-surgery

In total, eight studies reported postoperative pain in the period PACU arrival to 1 h post-surgery (Sivaji 2022, Xu 2017, Martinez 2014, Choi 2013, Demirhan 2013, Demirhan 2014, Momon 2019, Zengin 2015) for a control group (standard care), a second group with standard care plus one multimodal component and a third group with standard care plus two multimodal components.

The weighted mean pain score (VAS/NRS) was **3.76** in the control group; **3.15** in the group with standard care plus one multimodal component and **3.00** in the group with standard care plus two multimodal components.

In addition to the pooled data, additional data reporting pain scores in the period PACU arrival to 1 h post-surgery were found in eleven studies. These studies could not be included in the weighted mean analysis due to the following reasons: no absolute data were presented (only in figures) or the studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components).

The following studies reported postoperative pain scores (VAS/NRS) only in figures:

Guo (2022) reported lower pain scores in the multimodal groups than in the control group.

Koc (2007) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Adhikary (2021) reported similar pain scores across the groups.

Jabbour (2020) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain score in the group with one multimodal component was in between.

Varas (2020) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain score in the group with one multimodal component was in between.

Mendonca (2020) reported a lower pain score in the group with two multimodal components compared to the groups with standard care or standard care plus one multimodal component.

Abdelgalil (2018) reported lower pain scores in the multimodal groups than in the control group.

The following studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components):

Lee (2018) reported a mean pain score of 5.2 in the groups with one multimodal component compared to 4.7 in the group with two multimodal components.

Hassan (2021) reported the same median pain score of 4 in both groups.

Murphy (2021) reported a median pain score of 6 in the group with one multimodal component compared to 3.5 in the group with two multimodal components at PACU admission.

Jabbour (2014) reported in a figure a higher pain score in the group with one multimodal component compared to the group with two multimodal components.

1.2 Postoperative pain 2 – 4 h post-surgery

In total, seven studies reported postoperative pain in the time period 2 – 4h post-surgery (Patel 2016, Sivaji 2022, Xu 2017, Ghadami 2021, Demirhan 2013, Demirhan 2014, Zengin 2015) for a control group (standard care), a second group with standard care plus one multimodal component and a third group with standard care plus two multimodal components.

The weighted mean pain score (VAS/NRS) was **3.42** in the control group; **2.45** in the group with standard care plus one multimodal component and **1.87** in the group with standard care plus two multimodal components.

In addition to the pooled data, additional data reporting pain scores in the time period 2 to 4h post-surgery were found in eleven studies. These studies could not be included in the weighted mean analysis due to the following reasons: no absolute data were presented (only in figures) or the studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components).

The following studies reported postoperative pain scores (VAS/NRS) only in figures:

Guo (2022) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Koc (2007) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Adhikary (2021) reported similar pain scores across the groups.

Jabbour (2020) reported a lower pain score in the group with two multimodal components compared to the group with standard care plus one multimodal component.

Varas (2020) reported similar pain scores across the groups.

Abdelgalil (2018) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Mathiesen (2008) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Mathiesen (2009) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Mathiesen (2011) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

The following studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components):

Hassan (2021) reported a median pain score of 3 in the group with one multimodal component compared to 2 in the group with two multimodal components.

Jabbour (2014) reported in a figure a higher pain score in the group with one multimodal component compared to the group with two multimodal components.

1.3 Postoperative pain at 6 - 8 hours post-surgery

In total, five studies reported postoperative pain in the time period 6 – 8h post-surgery (Patel 2016, Xu 2017, Demirhan 2013, Demirhan 2014, Zengin 2015) for a control group (standard care), a second group with standard care plus one multimodal component and a third group with standard care plus two multimodal components.

The weighted mean pain score (VAS/NRS) was **3.28** in the control group; **2.12** in the group with standard care plus one multimodal component and **1.58** in the group with standard care plus two multimodal components.

In addition to the pooled data, additional data reporting pain scores in the time period 6 to 8h post-surgery were found in eight studies. These studies could not be included in the weighted mean analysis due to the following reasons: no absolute data were presented (only in figures) or the studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components).

The following studies reported postoperative pain scores (VAS/NRS) only in figures:

Guo (2022) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Koc (2007) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Adhikary (2021) reported similar pain scores across the groups.

Varas (2020) reported a lower pain score in the group with two multimodal components compared to the group with standard care. The group with standard care plus one multimodal component had the lowest pain score.

Abdelgalil (2018) reported similar pain scores across the groups.

The following studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components):

Lee (2018) reported a mean pain score of 4,9 in the groups with one multimodal component compared to 4,2 in the group with two multimodal components.

Hassan (2021) reported the same median pain score of 2 in both groups.

Jabbour (2014) reported in a figure a higher pain score in the group with one multimodal component compared to the group with two multimodal components.

1.4 Postoperative pain at 12 hours post-surgery

In total, eight studies reported postoperative pain 12h post-surgery (Patel 2016, Sivaji 2022, Xu 2017, Ghadami 2021, Choi 2013, Demirhan 2013, Demirhan 2014, Zengin 2015) for a control group (standard care), a second group with standard care plus one multimodal component and a third group with standard care plus two multimodal components.

The weighted mean pain score (VAS/NRS) was **3.07** in the control group; **2.15** in the group with standard care plus one multimodal component and **1.81** in the group with standard care plus two multimodal components.

In addition to the pooled data, additional data reporting pain scores 12h post-surgery were found in nine studies. These studies could not be included in the weighted mean analysis due to the following reasons: no absolute data were presented (only in figures) or the studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components).

The following studies reported postoperative pain scores (VAS/NRS) only in figures:

Guo (2022) reported a slightly lower pain score in the group with two multimodal components compared to the groups with standard care or standard care plus one multimodal component.

Koc (2007) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Adhikary (2021) reported the lowest pain score in the standard care group and the highest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between.

Varas (2020) reported similar pain scores across the groups.

Mendonca (2020) reported a lower pain score in the group with two multimodal components compared to the groups with standard care or standard care plus one multimodal component.

Abdelgalil (2018) reported a lower pain score in the group with two multimodal components compared to the groups with standard care or standard care plus one multimodal component.

The following studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components):

Hassan (2021) reported a median pain score of 4 in the group with one multimodal component compared to 2 in the group with two multimodal components.

Murphy (2021) reported a median pain score of 4 in the group with one multimodal component compared to 3 in the group with two multimodal components.

Jabbour (2014) reported in a figure a higher pain score in the group with one multimodal component compared to the group with two multimodal components.

1.5 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

In total, eight studies reported postoperative pain in the time period 24h post-surgery (Patel 2016, Sivaji 2022, Xu 2017, Martinez 2014, Ghadami 2021, Choi 2013, Demirhan 2013, Demirhan 2014) for a control group (standard care), a second group with standard care plus one multimodal component and a third group with standard care plus two multimodal components.

The weighted mean pain score (VAS/NRS) was **2.13** in the control group; **1.80** in the group with standard care plus one multimodal component and **1.28** in the group with standard care plus two multimodal components.

In addition to the pooled data, additional data reporting pain scores 24h post-surgery were found in twelve studies. These studies could not be included in the weighted mean analysis due to the following reasons: no absolute data were presented (only in figures) or the studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components).

The following studies reported postoperative pain scores (VAS/NRS) only in figures:

Guo (2022) reported similar pain scores across the groups.

Koc (2007) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the groups with one multimodal component were in between, with small differences between all groups.

Adhikary (2021) reported similar pain scores across the groups.

Mendonca (2020) reported a lower pain score in the group with two multimodal components compared to the groups with standard care or standard care plus one multimodal component.

Abdelgalil (2018) reported similar pain scores across the groups.

Mathiesen (2008) reported similar pain scores across the groups.

Mathiesen (2009) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the group with one multimodal component were in between.

Mathiesen (2011) reported the highest pain score in the standard care group and the lowest pain score in the group with two multimodal components. The pain scores in the group with one multimodal component were in between.

The following studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal components):

Lee (2018) reported a mean pain score of 3.6 in the groups with one multimodal component compared to 3,1 in the group with two multimodal components.

Hassan (2021) reported the same median pain score of 1 in both groups.

Murphy (2021) reported a median pain score of 4 in the group with one multimodal component compared to 3 in the group with two multimodal components.

Jabbour (2014) reported in a figure a slightly higher pain score in the group with one multimodal component compared to the group with two multimodal components.

2. Postoperative opioid consumption

The consumption of rescue analgesics (opioids) is reported in a very heterogeneous manner in the included studies. The percentage of reduction of opioid consumption in the total study period (mostly 24h) was calculated. Studies with no use of a postoperative opioid at all in any group were excluded. In total, thirteen studies reported postoperative opioid use (Patel 2016, Sivaji 2022, Xu 2017, Adhikary 2021, Jabbour 2020, Martinez 2014, Abdelgalil 2018, Demirhan 2013, Demirhan 2014, Mathiesen 2008, Mathiesen 2009, Momon 2019, Zengin 2015) for a control group (standard care), a second group with standard care plus one multimodal component and a third group with standard care plus two multimodal components.

The weighted mean percentage of reduction of opioid consumption was **17.65%** in the group with standard care plus one multimodal component compared to the group with standard care and **24.11%** in the group with standard care plus two multimodal components compared to the group with standard care.

The following studies included no control group with standard care but only two groups (one group with standard care plus one multimodal component and a second group with standard care plus two multimodal

components):

Lee (2018) reported a 6.22% reduction of postoperative opioid consumption in the group with two multimodal components compared to the group with one multimodal component.

Hassan (2021) reported a 27.33% reduction of postoperative opioid consumption in the group with two multimodal components compared to the group with one multimodal component.

Murphy (2021) reported a 53.45% reduction of postoperative opioid consumption in the group with two multimodal components compared to the group with one multimodal component.

Jabbour (2014) reported a 29.57% reduction of postoperative opioid consumption in the group with two multimodal components compared to the group with one multimodal component.

Level of evidence of the literature

The literature included in this summary was retrieved using a non-systematic literature search. Therefore, it cannot be stated that all literature regarding multimodal analgesia using the components of modules 10.1 to 10.8 was included in the current summary. The identified literature was summarized per outcome measure. A description of the level of evidence, based on the GRADE guidelines, is provided per outcome measure, making it possible to illustrate the certainty of the results that were retrieved using this non-systematic literature search.

The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain at each time point started as high because the studies were RCTs.

1. Postoperative pain

- The level of evidence regarding the outcome measures **postoperative pain at 2-4 hours, postoperative pain at 6-8 hours post-surgery and postoperative pain at 12 hours post-surgery** was downgraded by two levels because of conflicting results (inconsistency, -1), and indirectness of evidence (-1). The level of evidence is low.
- The level of evidence regarding the outcome measures **postoperative pain at PACU arrival to 1 hour post-surgery and postoperative pain at 24 hours post-surgery** was downgraded by three levels because of conflicting results (inconsistency, -1), indirectness of evidence (-1) and the weighted mean effect crossing the border of clinical relevance (imprecision -1). The level of evidence is very low.

2. Postoperative opioid consumption

- The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption** was downgraded by 2 levels because of conflicting results (inconsistency -1) and indirectness of evidence (-1). The level of evidence is low.

Zoeken en selecteren

A review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of adding a second multimodal component, as described in 10.1. – 10.8, perioperatively to standard care plus one multimodal component in surgical patients on postoperative pain (and rescue analgesic consumption)?

P: patients	Surgical patients
I: intervention	Adding a second multimodal component, as described in 10.1. – 10.8,
C: control	Standard care and standard care plus one multimodal component
O: outcome measure	1 . Postoperative pain
	2. Rescue analgesic consumption (opioids)

This module was written to integrate modules 10.1 to 10.8, discussing the overarching context of the use of a combination of multimodal components in surgical patients. To provide insight in the literature regarding multimodal analgesia, a non-systematic literature search was conducted in PubMed, combining the search terms “postoperative pain ‘component1’ ‘component2’”. Component 1 and 2 indicate all the pharmacological treatments as described in previous modules. It cannot be stated that all literature regarding multimodal analgesia using the components of modules 10.1 to 10.8 is included in the current summary.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and adverse outcomes and rescue analgesic consumption as an important outcome measure for decision making. The working group defined the outcome measures as follows:

Postoperative pain at rest: Validated pain scale (Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) or Verbal Rating Scale (VRS)) at PACU admission – 1h post-surgery, 2-4 h post-surgery, 6-8 h post-surgery, 12 and 24 hours post-surgery.

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain score and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10 mg was considered clinically relevant.

Search and select (Methods)

The database Pubmed was searched with relevant search terms until 1-7-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria:

- Randomized controlled trials (RCTs)
- Patients ≥ 18 years
- Conform PICO

Results

A total of 24 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijndatabase.

Organisatie van multimodale pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Wat is belangrijk voor de organisatie van multimodale pijnbehandeling bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Maak lokale afspraken voor een integraal concept voor multimodale pijnbehandeling.

Overwegingen

Dexamethason

Dexamethason kan als basis bouwsteen beschouwd worden, onder andere ook omdat het vaak standaard wordt gegeven ter preventie van postoperatieve misselijkheid en braken. Voor het analgetische effect wordt een dosering van 0,1 mg/kg (of standaard 8 mg) aanbevolen.

Gabapentinoïden

Voor de (preoperatieve) toediening van gabapentinoïden wordt aanbevolen om lokale afspraken te maken die de voor- en nadelen afwegen. Dit lijkt nodig om de preoperatieve toediening (als onderdeel van de premedicatie) tijdig en goed te regelen. Ervan uitgaand dat de bijwerkingen (deels) dosisafhankelijk zijn, is het mogelijk om met een preoperatieve eenmalige (relatief laag gedoseerde) toediening te beginnen. Dit kan zijn 150 mg pregabaline oraal (75 mg bij oudere (bijvoorbeeld >65 jaar) patiënten) en dit postoperatief alleen op indicatie te continueren.

Esketamine en magnesium

Esketamine en magnesium kunnen als standaard multimodale componenten beschouwd worden in verband met hun voordelige risico/baten verhouding. De vorige versie van de NVA-richtlijn Postoperatieve Pijn gaf een redelijk brede range van gewichtsaafhankelijke dosisadviezen voor esketamine. Gezien de afwezigheid van een duidelijke dosis-response verhouding kan ook een vereenvoudigd (niet gewichtsaafhankelijk) doseerschema overwogen worden (bolus van 10 mg, daarna 10 mg/h; bij oudere (bv > 65 jaar) patiënten bolus van 5 mg, daarna 5 mg/h). De volgende aanbeveling uit de vorige versie blijft: Bij een operatie >2 uur kan overwogen worden om de continue infusie 30 minuten voor het einde van de ingreep te stoppen. Zoals in de vorige versie is het postoperatief continueren of herstarten continue infusie. Een standaarddosering voor magnesium i.v. is bijvoorbeeld 40 mg/kg als "bolus" over 15 min i.v., eventueel gecontinueerd met bijvoorbeeld 500 mg/h intra-operatief.

Methadon

Methadon wordt gezien als eerste keuze opioïde voor ingrepen met te verwachten (matige tot) ernstige postoperatieve pijn (als contra-indicaties kunnen onbehandelde OSAS en (ernstig) verlengde QT-tijden gezien worden). In tegenstelling tot andere landen is methadon i.v. op dit moment alleen via grootbereiders verkrijgbaar. Voor methadon i.v. intra-operatief kan de volgende werkwijze aanbevolen worden: toediening van 0,125 – 0,2 mg/kg methadon i.v. bij inductie (relatief snelle piekeffect, maar voor volledige blokkade van hemodynamische reactie op de intubatie kan overwogen worden om nog bv. 10 µg sufentanil extra bij

inductie toe te dienen). Meestal zijn dan geen verdere opioïden intra-operatief meer nodig. Postoperatief is de inzet van methadon 2,5 - 5 mg i.v. op de verkoever bij onvoldoende pijnstilling mogelijk of bv. piritramide zo nodig.

Na toediening van methadon i.v. intra-operatief vormen een PCA-pomp of orale toediening van kortwerkende opioïden en zo nodig (maximaal 6 dd 5 mg oxycodon of 6 dd 10 mg morfine) goede opties voor de postoperatieve pijnbehandeling op de verpleegafdeling.

Na het intra-operatief gebruik van methadon wordt *afgeraden* om orale langwerkende opioïden postoperatief voor te schrijven (dus geen mga-preparaten). Bij al preoperatief gebruik van langwerkende opioïden (bijv. oxycodon of morfine mga) of transdermaal (fentanylpleister) wordt aanbevolen om in afstemming met de lokale APS hiervoor beleid te maken. De parallelle intra-operatieve toediening van ketamine en magnesium wordt als additief/synergistisch beschouwd en aanbevolen.

Multimodale componenten met effecten op de hemodynamiek (esmolol, clonidine en dexmedetomidine)

De multimodale componenten met effecten op de hemodynamiek (esmolol, clonidine en dexmedetomidine) zijn meer als tweede keuze te zien en vooral geïndiceerd als een patiënt ondanks voldoende diepe anesthesie relatief tachycard en/of hypertensief blijft. De dosering kan dan op basis van de hemodynamiek gekozen/gestuurd worden.

Abdominale chirurgie

Voor intra-abdominale chirurgie zijn in deze richtlijn meerdere opties onderzocht: buikwandblokken, lidocaïne i.v. en continue wondinfusie. Lidocaïne is in de module ook beschreven voor andere typen chirurgie. Daarnaast bestaat ook nog de mogelijkheid van een eenmalige, laag gedoseerde, intrathecale toediening van morfine (bv. 0,05 – 0,1 mg). De werkgroep adviseert hiervoor lokale afspraken te maken en in protocollen vast te leggen om een uniformere werkwijze te bevorderen. Het is te verwachten dat hierdoor het gebruik van intra- en postoperatieve epidurale analgesie steeds verder afneemt.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor te verwachten lichte tot matige postoperatieve pijn is het veelal voldoende een behandeling met niet-farmacologische technieken aan te vullen met de WHO-pijnladder, zoals beschreven in Module 1-submodule 4. Bij te verwachten matige tot ernstige postoperatieve pijn (door patiënt of chirurgie-gerelateerde factoren) kan in aanvulling op de niet-farmacologische technieken en de WHO-pijnladder, multimodale pijnbehandeling (medicamenteus en interventioneel) een belangrijke waarde hebben om het postoperatieve beloop te optimaliseren. Bekende patiënt-gerelateerde factoren met een risico op postoperatieve pijn zijn: preoperatief opioïdengebruik, preoperatieve pijn, jonge leeftijd, vrouw, en psychosociale factoren (o.a. angst, middelenmisbruik, depressie). Chirurgisch gerelateerde risicofactoren zijn: intra-thoracale, intra-abdominale, ossale ingrepen of ingrepen met kans op zenuwschade (Schnabel, 2020; Kehlet 2006). Daarbij dient er ook aandacht te zijn voor een passend pijnbeleid bij zogeheten “minimaal invasieve ingrepen”. De incidentie van postoperatieve pijn is daarbij hoog (Gerbershagen, 2013).

In de voorgaande modules zijn uitgebreid componenten van een multimodale pijnbehandeling geanalyseerd. In deze submodule worden handvatten gegeven hoe deze componenten in de klinische praktijk afgewogen en in combinatie gekozen kunnen worden om tot een integraal concept te komen.

Zoeken en selecteren

Voor informatie over organisatie van zorg rondom multimodale pijnbehandeling is geen search uitgevoerd en systematisch literatuuronderzoek verricht. Op basis van expert opinion worden handvatten gegeven voor in de praktijk, welke worden meegenomen in de overwegingen en aanbevelingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abdelgalil AS, Shoukry AA, Kamel MA, Heikal AMY, Ahmed NA: Analgesic potentials of preoperative oral pregabalin, intravenous magnesium sulfate, and their combination in acute postthoracotomy pain. *Clin J Pain* 2019; 35:247-51
- Adhikary S, Thiruvengkatarajan V, McFadden A, Liu W, Mets B, Rogers A: Analgesic efficacy of ketamine and magnesium after laparoscopic sleeve gastrectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2021; 68:110097
- Choi SY, Shim JK, Song JW, Kim JC, Yoo YC, Kwak YL: Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery. *Clin J Pain* 2013; 29:9-14
- Demirhan A, Akkaya A, Tekelioglu UY, Apuhan T, Bilgi M, Yurttas V, Bayir H, Yildiz I, Gok U, Kocoglu H: effect of pregabalin and dexamethasone on postoperative analgesia after septoplasty. *Pain Research and Treatment* 2014: 850794
- Demirhan A, Tekelioglu UY, Akkaya A, Bilgi M, Apuhan T, Karabekmez FE, Bayir H, Kurt AD, Kocuglu H: Effect of pregabalin and dexamethasone addition to multimodal analgesia on postoperative analgesia following rhinoplasty surgery. *Aesth Plast Surg* 2013; 37:1100-6
- Ghadami N, Sarshivi F, Barzanji A, Nouri B, Mohammadi Z: Coomparison of the effect or oral pregabalin with intravenous ketamine on reducing acute pain after abdominal hysterectomy. *Caspian J Intern Med* 2021; 12:217-22
- Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44.
- Guo H, Ao T, Wang J, Zhang X, Zheng J, Xiao Y, Xue R, Kalika P, Ran R: Clinical efficacy of perioperative dexmedetomidine and lidocaine combined infusion for thyroidectomy. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2022; 38:264-70
- Hassan M, Mahran E: Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and postoperative analgesia in cancer breast surgery: a randomized double-blind trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2021;S0104-0014(21)00296-7
- Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, Ghanem IB, Yazbeck PH: Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomized double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58:572-9
- Jabbour H, Jabbour K, Abi Lutfallah A, Abou Zeid H, Nasser-Ayoub E, Abou Haidar M, Naccache N: Magnesium and ketamine reduce early morphine consumption after open bariatric surgery: a prospective randomized double-blind study. *Obes Surg* 2020; 30:1452-8
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
- Koc S, Memis D, Sut N: The preoperative use of gabapentin, dexamethasone, and their combination in varicocele surgery: A randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007; 15:1137-42
- Lee C, Lee J, Lee G, Lee H, Shicheng Z, Hwang J: The effects of a combination of intravenous dexamethasone and ketamine

on postoperative mood in patients undergoing laparoscopically assisted-gynecologic surgery. *Psychopharmacology* 2018; 235:2417-22

Martinez V, Cymerman A, Ben Ammar S, Fiaud JF, Rapon C, Poindessous F, Judet T, Chauvin M, Bouhassira D, Sessler D, Mazoit X, Fletcher D: The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled study. *Anesthesia* 2014; 69:46-52

Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, Holst PE, Hilsted KL, Dahl JB: Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101:535-41

Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, Lose G, Dahl JB: Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:227-35

Mathiesen O, Jorgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, Hjortso NC, Dahl JB: Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:297-305

Mendonca FT, Pellizaro D, Grossi BJ, Calvano LA, de Carvalho LSF, Sposito AC: Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37:224-34

Momon A, Verdier B, Dolomie JO, Gardette M, Pereira B, Curt I, Duale C: A single preoperative administration of dexamethasone, low-dose pregabalin, or a combination of the 2, in spinal surgery, does not provide a better analgesia than a multimodal analgesic protocol alone. *Clin J Pain* 2019; 35:594-601

Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, Benson J, Bilimoria S, Maher CE, Teister K, Szokol JW: Perioperative methadone and ketamine for postoperative pain control in spinal surgical patients. *Anesthesiology* 2021; 134:697-708

Patel J, Thosani R, Kothari J, Garg P, Pandya H: Clonidine and ketamine for stable hemodynamics in off-pump coronary artery bypass. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2016; 24:638-46

Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM: Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients. *Pain Rep.* 2020;5(4):e831.

Sivaji P, Agrawal S, Kumar A, Bahadur A: Evaluation of lignocaine, dexmedetomidine, lignocaine-dexmedetomidine infusion on pain and quality of recovery for robotic abdominal hysterectomy: a prospective randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2022; 72:593-8

Varas V, Bertinelli P, Carrasco P, Souper N, Alvarez P, Danilla S, Egana JI, Penna A, Sepulveda S, Arancibia V, Alvarez MG, Vergara R: Intraoperative ketamine and magnesium therapy to control postoperative pain after abdominoplasty and/or liposuction: A clinical randomized trial. *Journal of Pain Research* 2020; 13:2937-46

Xu S, Li Y, Wang S, Hu S, Ju X, Xiao J: Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anestesiologica* 2017; 83:685-94

Zengin SU, Saracoglu A, Eti Z, Umuroglu T, Gogus FY: The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative morphine requirement in patients undergoing laparotomy. *Pain Res Manag* 2015; 20:179-82

Kinderen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

De module 'Postoperatief pijnbeleid bij kinderen' bestaat uit de volgende submodules:

- Organisatie van zorg postoperatieve pijn kind
- Pijnbeoordeling bij kinderen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de zorg voor pediatrische patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan georganiseerd te worden?

De uitgangsvraag bestaat uit de volgende deelvragen:

1. Wat is belangrijk voor de organisatie van multimodale postoperatieve pijnbehandeling bij pediatrische patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?
2. Hoe dient de acute pijn service ingericht te worden bij pediatrische patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Maak lokale afspraken voor een integraal concept voor multimodale postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen.

Pas regionale technieken toe bij kinderen onder algehele anesthesie of sedatie, met in acht neming van de 'basic safety rules'.

Overweeg bij adolescenten om regionale technieken met lichte sedatie of wakker toe te passen, afhankelijk van de coöperatie van het kind en de inschatting van anesthesioloog en ouders/kind.

Aanbeveling 2

De Acute Pijn Service (APS) die kinderen met postoperatieve pijn opvolgt, dient nauw samen te werken met Kinderpijngroepen en te zijn geschoold in leeftijdsspecifieke pijnschalen bij kinderen, niet-farmacologische technieken en het herkennen van bijwerkingen en complicaties van de gebruikte medicatie en technieken specifiek bij kinderen.

Overwegingen

De standaardbehandeling van postoperatieve (nociceptieve) pijn volgt de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), ook bij kinderen is dit het geval (Anekar, 2023). De pijnladder van de WHO bestaat uit drie stappen, oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van pijn bij kanker, maar inmiddels is dit schema de standaard voor de behandeling van nociceptieve pijn.

Stap 1: Milde pijn:

Niet-opioïden: paracetamol en NSAID's

Stap 2: Matige pijn:

Toevoegen of vervangen van niet-opioïden door een zwak-werkend opioïde, zoals tramadol

Stap 3: Ernstige pijn:

Het zwakwerkend opioïde vervangen door een potent opioïde: o.a. morfine, methadon, oxycodon, piritramide, etc.

Als “stap 4” kunnen ook regionale technieken, zoals de epidurale analgesie, worden genoemd.

Bij te verwachten matig-ernstige postoperatieve pijn bij kinderen kan, in aanvulling op de WHO-pijnladder en het gebruik van niet-farmacologische technieken, multimodale pijnbehandeling aangewezen zijn (farmacologisch en/of met regionale technieken).

In deze richtlijn wordt in diverse modules componenten van multimodale pijnstilling beschreven. In de huidige module worden handvatten gegeven hoe deze componenten in de klinische praktijk afgewogen en in combinatie gekozen kunnen worden.

Lokaal infiltratie van de wond

Waar mogelijk kan op het einde van de ingreep de operatiewond lokaal worden geïnfilteerd met een langwerkend lokaal anestheticum, zoals bupivacaine, ropivacaine of levo-bupivacaine. Dit is een relatief eenvoudige en veilige wijze van regionaal anesthesie, die ook bij kleine ingrepen een toegevoegde waarde kan hebben (Vittinghoff, 2018).

Regionale technieken

In diverse modules worden regionale technieken (epidurale analgesie, perifere zenuwblokkades of thorax-/buikwandblokken) beschreven bij abdominale, thorax- en orthopedische ingrepen. Het gebruik van regionale technieken kan van toegevoegde waarde zijn, als men het gebruik van opioïden wil verminderen, of de bijwerkingen van opioïden wil voorkomen, zoals ademhalingsdepressie (zie verder).

Aangezien (jonge) kinderen vaak niet coöperatief zijn, dan wel stil blijven liggen tijdens het plaatsen van een regionaal of neuraxiaal blok, worden deze technieken bij kinderen toegepast onder algehele anesthesie of sedatie. Het nadeel hiervan is dat de patiënt niet kan aangeven of er sprake is van paresthesiën of tekenen van systemische toxiciteit van lokaal anesthetica. Grote database studies vanuit ADARPEF (L'Association des Anesthésistes-Reanimateurs Pédiatrique d'Expression Française) en PRAN (Pediatric Regional Anesthesia Network) hebben aangetoond dat de incidentie van complicaties bij blokken toegepast onder algehele anesthesie bij kinderen laag is, en dat er geen lange termijn sequelae zijn beschreven (Ecoffey, 2010). Het ging om complicaties zoals toxiciteit van lokaal anesthetica, dural tap, total spinal, infecties en (verdenking op) zenuwletsel. Het blijkt dat het gebruik van regionale technieken bij kinderen veilig is, zeker als ze onder echogeleide worden toegepast (Heydinger, 2021).

Uit de PRAN-database is gebleken dat de incidentie van complicaties zelfs lager is als het blok onder algehele anesthesie werd geprikt ten opzichte van wakker of onder lichte sedatie (OR 2.93, 95% CI 1.34-5.52 bij wakker of gesedeerd) (Walker, 2018).

De werkgroep is daarom van mening dat regionale technieken bij kinderen altijd onder algehele anesthesie (of diepe sedatie) moeten worden toegepast. In het geval van adolescenten kan worden overwogen een regionale techniek onder lichte sedatie of zonder sedatie uit te voeren, afhankelijk van de inschatting van de anesthesioloog, en na informed consent van ouder en kind.

Het is van belang dat de anesthesioloog bekwaam en ervaren is met het toepassen van regionale technieken bij een gesedeerd (jong) kind, en dat de “basic safety rules” (opgesteld in de vorige versie van de richtlijn) in acht worden genomen:

- Bespreek en leg het toepassen van locoregionale technieken schriftelijk vast
- Bepaal de keuze van het blok afhankelijk van de zwaarte van de ingreep en de conditie van de patiënt
- Overweeg een perifere blokkade waar mogelijk
- Overdenk de keuze van het blok met name bij risicopatiënten (neurocutane afwijkingen, sepsis, stollingsstoornissen)
- Gebruik bij voorkeur echogeleide puncties
- Gebruik een lage dosering lokaal anestheticum en adrenaline onder de leeftijd van 18 maanden
- Overschrijd nooit de maximale dosering lokaal anestheticum (met name bij het toepassen van meerdere blokken en lokaal infiltratie kan dit een risico zijn)
- 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 de dura)
- Loss of resistance met NaCl 0.9%
- Follow-up van motoriek en sensibiliteit indien katheter en/of verdenking op neurologische schade

Regionale technieken bij kinderen kunnen met name worden toegepast in situaties waar het optreden van ademdepressie door het gebruik van opioïden extra risico's oplevert (dagbehandeling, prematuren, neonaten). Continue technieken (epidurale analgesie, perifere regionale katheters) kunnen worden toegepast wanneer men matige tot ernstige postoperatieve pijn verwacht. De Acute Pijn Service (APS) moet zijn opgeleid in de specifieke aandachtspunten bij de opvolging van kinderen met een continue neuraxiale/perifere analgesie.

Intraveneuze medicatie (continu)

Bij (te verwachten) matige tot ernstige pijn postoperatief kunnen intraveneuze middelen als esketamine en/of clonidine worden overwogen, in het kader van multimodale analgesie, om zo de dosering opioïden te kunnen verminderen. Vanwege de sederende effecten van clonidine is dit middel te overwegen bij kinderen met een hoger risico op agitatie of angst postoperatief.

De aangeraden dosering van esketamine voor postoperatieve pijnstilling als aanvulling op andere analgetica staat beschreven in het Kinderformularium, voor zowel beademde als niet-beademde patiënten (Esketamine, Kinderformularium).

Het Kinderformularium heeft doseringsadviezen beschreven voor clonidine voor diverse indicaties, echter niet voor het intraveneus toedienen als behandeling van postoperatieve pijn. In de module over clonidine wordt een doseringsadvies voor kinderen beschreven.

Bij kinderen met een verhoogd risico op ernstige pijn postoperatief, een verhoogd risico op chronificatie van acute pijn (zoals bij amputaties of neuropathische pijn), bij kinderen die reeds preoperatief opioïdafhankelijk zijn, of kinderen waarbij er limitaties zijn in het toedienen van de standaard pijnstilling, dient preoperatief een plan op maat te worden gemaakt voor een aangepast pijnbeleid.

Rol van de APS bij pediatrische postoperatieve patiënten

In de deze module van richtlijn Postoperatieve pijn staan aanbevelingen ten aanzien van het beleid, de implementatie en uitvoering van postoperatieve zorg bij volwassenen, welke ook van toepassing zijn voor de postoperatieve zorg bij kinderen.

Elk ziekenhuis dient te zorgen voor een georganiseerde Acute Pijn Service (APS) waarbij verpleegkundigen

en/of verpleegkundig specialisten, snijdend specialisten, anesthesiologen en pijnconsulenten zijn betrokken. Complexe technieken van postoperatieve pijnbestrijding en complexe patiënten dienen door de APS gecontroleerd te worden.

De APS die verantwoordelijk is voor de postoperatieve opvolging van pediatrische patiënten moet zijn geschoold in het herkennen van bijwerkingen en complicaties van medicatie en regionale technieken (perifeer danwel neuraxiaal) specifiek bij kinderen. De bijwerkingen en complicaties zijn niet anders dan die bij volwassenen, maar zij kunnen door kinderen op een andere manier worden geuit. Van belang is daarom ook dat er bij de APS ook kennis is over communicatietechnieken met kinderen en hun ouders.

Daarnaast is scholing van de APS in pediatrische pijnschalen noodzakelijk, evenals kennis over niet-farmacologische technieken en methoden zoals omschreven in de Richtlijn Pijnmeting en Pijnbehandeling bij kinderen.

Samenwerking tussen APS en Kinderpijngroepen is van groot belang, zoals in een multidisciplinair kinderpijnteam. Kinderpijngroepen zijn multidisciplinaire pijngroepen bestaande uit onder andere kinderspecialisten (kinderarts, neonatoloog, kinderanesthesioloog) en kinderverpleegkundigen. Deze Kinderpijnwerkgroepen zijn aanwezig in zowel academische als niet academische ziekenhuizen waar kinderen worden behandeld. Werkwijze en aanbevelingen staan uitgebreid omschreven in de Richtlijn Pijnmeting en Pijnbehandeling bij kinderen, module Organisatie van pijnbeleid bij kinderen.

Rationale van aanbeveling 1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In deze richtlijn staan in de diverse modules de evidence en expert opinions beschreven van verschillende veelgebruikte medicamenten en regionale/ neuraxiale technieken. In veel gevallen is de bewijskracht voor de gevonden evidence laag tot zeer laag, aangezien er weinig RCT's van goede kwaliteit werden uitgevoerd bij kinderen, en de aantallen geïncludeerde kinderen soms laag waren. De werkgroep is bij het uitbrengen van het advies uitgegaan van de bekende literatuur bij volwassenen en ervaringen uit de praktijk ten aanzien van postoperatieve pijnstilling bij kinderen.

In veel gevallen wordt bij het advies de nadruk gelegd op het gebruik van een techniek of medicament in het kader van multimodale analgesie, en is het aan de zorgverlener een afweging te maken in het gebruik van het middel, de bijwerkingen, en mogelijk het doel om bijvoorbeeld de dosering opioïden, met bijbehorende bijwerkingen, te verlagen. Daarom is het van belang dat er lokale afspraken worden gemaakt over het multimodale postoperatieve pijnbeleid. Waar mogelijk, en waar de literatuur hier richting kon geven aan het advies, zijn specifieke adviezen per middel of techniek aangegeven in de desbetreffende modules.

Het toepassen van regionale technieken bij kinderen (perifere zenuwblokkades of neuraxiale technieken) heeft een lage incidentie van complicaties zoals systemische toxiciteit. Grote database studies laten een zeer lage incidentie zien van neurologische complicaties, waarbij geen lange termijn sequelae zijn beschreven. Aangezien kinderen vaak niet coöperatief zijn bij het aanbrengen van een blok, worden deze onder algehele anesthesie (of diepe sedatie) toegepast. Bij adolescenten kan een blok onder lichte (of zonder) sedatie worden overwogen, afhankelijk van de coöperatie van het kind en de inschatting van anesthesioloog en ouders/kind.

Rationale van aanbeveling 2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Kinderpijngroepen moeten functioneren in nauwe samenwerking met de georganiseerde postoperatieve pijnbehandeling, zowel in beleid en implementatie als in uitvoering.

Het is van belang dat de Acute Pijn Service die verantwoordelijk is voor het opvolgen van kinderen met

postoperatieve pijn geschoold is in leeftijds-adequate pijnschalen die worden gebruikt bij kinderen van verschillende leeftijdsgroepen en zowel farmacologische als niet-farmacologische methoden van pijnbestrijding, evenals communicatievaardigheden passend bij pediatrische patiënten. Ze dienen te zijn opgeleid in het herkennen van bijwerkingen en complicaties van de gebruikte medicatie en regionale technieken specifiek bij kinderen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de modules over postoperatieve pijn bij volwassenen staan diverse zaken die ook van toepassing zijn op de postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen (zie [module Beleid, implementatie en uitvoering van postoperatieve zorg](#)). Wel is het van belang te onderkennen dat een aantal zaken in de postoperatieve pijnbehandeling anders zijn bij pediatrische patiënten.

Een aantal zaken worden inmiddels besproken in andere richtlijnen. In de richtlijn Pijnmeting en Pijnbehandeling bij kinderen wordt beschreven welke [pijnschalen](#) er bij voorkeur worden gebruikt bij kinderen, en welke [niet-farmacologische methoden van pijnbestrijding](#) bij kinderen worden geadviseerd. In module [Prognostische factoren postoperatieve pijn](#) staat beschreven wanneer men alert moet zijn op het ontwikkelen van (ernstige) postoperatieve pijn bij kinderen. Ook de module [Organisatie van pijnbeleid bij kinderen](#) (algemeen en niet specifiek postoperatief) bij kinderen is daar beschreven.

Het Kinderformularium [[hyperlink](#)] en het Farmacotherapeutisch Kompas [[hyperlink](#)] zijn betrouwbare bronnen voor de kinderdosering van Bovenkant formulier

geneesmiddelen dan wel informatie over onder andere indicatie en farmacologie van geneesmiddelen en geneesmiddelgroepen.

Afhankelijk van de leeftijd van het kind, wordt het kind zelf ook goed meegenomen in de communicatie over de pijnbehandeling, en dient er naast informed consent van de ouders, ook informed consent van het kind zelf te zijn. Met informed consent kunnen zorgprofessionals zorgen en negatieve associaties met middelenmisbruik wegnemen, draagvlak creëren, therapietrouw bevorderen en kind/ouders meenemen in het verschil van de inzet van deze middelen in een gereguleerde medische context.

In de huidige module worden aanvullende overwegingen beschreven en een aanbeveling gedaan voor postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen, zowel ten aanzien van multimodale pijnbehandeling in postoperatieve setting bij kinderen als over de Acute Pijn Service (APS) voor kinderen.

Zoeken en selecteren

Voor informatie over organisatie van zorg rondom organisatie van zorg is geen search uitgevoerd en systematisch literatuuronderzoek verricht. Op basis van expert opinion worden aanvullende aanbevelingen beschreven, specifiek voor de behandeling van postoperatieve pijn bij kinderen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119322.
- Ecoffey C, Lacroix F, Giaufre E, Orliaguet G, Courrèges P; Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth*. 2010 Dec;20(12):1061-9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03448.x. PMID: 21199114.
- Heydinger G, Tobias J, Veneziano G. Fundamentals and innovations in regional anaesthesia for infants and children. *Anaesthesia*. 2021 Jan;76 Suppl 1:74-88. doi: 10.1111/anae.15283. PMID: 33426659.
- Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, Dmytriiev D, Hölzle M, Zielinska M, Kubica-Cielinska A, Lorraine-Lichtenstein E, Budi? I, Karisik M, Maria BJ, Smedile F, Morton NS. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth*. 2018 Jun;28(6):493-506. doi: 10.1111/pan.13373. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29635764.
- Walker BJ, Long JB, Sathyamoorthy M, Birstler J, Wolf C, Bosenberg AT, Flack SH, Krane EJ, Sethna NF, Suresh S, Taenzer AH, Polaner DM, Martin L, Anderson C, Sunder R, Adams T, Martin L, Pankovich M, Sawardekar A, Birmingham P, Marcelino R, Ramarmurthi RJ, Szmuk P, Ungar GK, Lozano S, Boretsky K, Jain R, Matuszczak M, Petersen TR, Dillow J, Power R, Nguyen K, Lee BH, Chan L, Pineda J, Hutchins J, Mendoza K, Spisak K, Shah A, DelPizzo K, Dong N, Yalamanchili V, Venable C, Williams CA, Chaudahari R, Ohkawa S, Usljebrka H, Bhalla T, Vanzillotta PP, Apiliogullari S, Franklin AD, Ando A, Pestieau SR, Wright C, Rosenbloom J, Anderson T; Pediatric Regional Anesthesia Network Investigators. Complications in Pediatric Regional Anesthesia: An Analysis of More than 100,000 Blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Anesthesiology*. 2018 Oct;129(4):721-732. doi: 10.1097/ALN.0000000000002372. PMID: 30074928

Pijnbeoordeling bij kinderen postoperatieve bij pijnbehandeling

Uitgangsvraag

Pijnbeoordeling bij kinderen postoperatieve bij pijnbehandeling

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt aanbevolen om afspraken te maken over het gebruik van pijnbeoordelingsinstrumenten gebaseerd op het ontwikkelingsniveau, de uitingsbeperking en de conditie van het kind. Van nul tot vier jaar wordt een observatieschaal gebruikt (COMFORT neo, FLACC), aangevuld met de VAS. Vanaf vier jaar kan de FLACC of zelfrapportage middels de Faces Pain Scale- revisited (FPS-R) worden gebruikt en vanaf zeven jaar de VAS.

Door de werkgroep wordt aanbevolen om afspraken te maken over het gebruik van pijnbeoordelingsinstrumenten, de implementatie daarvan en het koppelen van pijnbeoordeling aan een bestaand behandelplan, waarbij de VMS praktijkgids 'Veilige zorg bij zieke kinderen' als leidraad kan dienen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 4	Het te gebruiken pijnbeoordelingsinstrument bij kinderen is afhankelijk van ontwikkelingsniveau, de uitingsbeperking en de conditie van de patiënt. Daarnaast kan bij jonge kinderen (nul tot vier jaar) de VAS een aanvulling zijn voor het bepalen van de interventiemomenten met betrekking tot het pijnbeleid. Bij de implementatie kan de VMS gids veilige zorg bij zieke kinderen als leidraad worden gebruikt. <i>Bronnen (A1: Baeyer et al., 2007; C: Van Dijk, 2001; Breau et al., 2009; Malviya et al., 2006; D: VWS, 2011)</i>

Samenvatting literatuur

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.

Buttner et al., (2000) analyseren zeven studies naar pijninstrumenten en komen tot de conclusie dat bloeddruk, ademhalingsfrequentie en hartfrequentie geen discriminerend vermogen hebben bij de detectie van postoperatieve pijn. Afhankelijk van het ontwikkelingsniveau van het kind zal men gebruik maken van gedragsmatige observaties (nul- tot vier- of zevenjarigen) of van zelfrapportage (vanaf vier of zeven jaar). Daarnaast zal de keuze afhankelijk zijn van de conditie en de uitingsbeperking van de patiënt, bijvoorbeeld beademing op intensive care of een gehandicapt kind (Maikler, 1998).

Naast het onderzoek naar de beste wijze van non-farmacologische en farmacologische pijnbestrijding zijn er

belangrijke ontwikkelingen geweest ten aanzien van het vaststellen van pijn in de verschillende leeftijdsgroepen. In de Richtlijn Pijnmeting en Behandeling bij kinderen van de NVK uit 2007, wordt een uitgebreid overzicht gegeven van de voor kinderen geschikte pijnmeetinstrumenten. Voor postoperatieve pijn bij te vroeg geboren en bij à terme geboren neonaten is de COMFORTneo recent gevalideerd (Van Dijk, 2009).

Bij kinderen tot zeven jaar, waarbij de gouden standaard van zelfrapportage nog niet kan worden toegepast, is voor de postoperatieve fase, de FLACC een eenvoudig te gebruiken instrument (Ramelet et al., 2007). Recent is er discussie geweest in de literatuur over het gebruik van gezichtjesschalen (Bringuier et al., 2009).

Baeyer et al., (2007) beschrijven in een systematic review de pijnschalen die kunnen worden gebruikt bij kinderen van 3 tot 18 jaar en geven een overzicht van de problemen en factoren die een rol kunnen spelen bij het gebruik daarvan. Gezichtjesschalen met lachende of huilende gezichten geven het gevaar van confounding voor pijn bij jonge kinderen; zij zouden geneigd zijn om juist deze uitersten te kiezen. Tovar et al., (2010) bevelen aan om bij kinderen vanaf vier jaar de Faces Pain Scale-Revisited (FPS-R) te gebruiken. Vanaf zeven jaar gebruikt men, bij een normaal doorgemaakte ontwikkeling, de Visual Analogue Scale (VAS). Daarnaast kan de VAS, in geoefende handen, behulpzaam zijn bij het jonge kind (nul tot vier jaar) als aanvulling op de observaties voor het bepalen van de interventiemomenten (Van Dijk, 2001).

Voor de bijzondere groep van kinderen met een uitingsbeperking (verstandelijk beperkt) waarbij de groep van patiënten met een Trisomie 21 een veel voorkomende chromosoomafwijking is en waarbij regelmatig operatieve ingrepen plaatsvinden, zijn specifieke pijnmeetinstrumenten beschikbaar zoals de CPG en de FLACC (Breau et al., 2009; Malviya et al., 2006).

In 2011 werd, ondersteund door het ministerie van VWS, de praktijkgids 'Veilige zorg voor zieke kinderen' uitgegeven, gebaseerd op het VMS veiligheidsprogramma.

In de praktijkgids zijn zes thema's uitgewerkt voor kinderen van 0 tot 18 jaar, waaronder vroege herkenning en behandeling van pijn. Het streven is geen kinderen het ziekenhuis te laten verlaten bij wie pijn onvoldoende is herkend of behandeld. Deze is gebaseerd op de kwaliteitsindicator pijn na operatie, waarbij het IGZ standaardisering van pijnmeting en een percentage patiënten van minder dan 5% met een VAS boven de zeven in de eerste 72 uur op enig moment na een operatie als doel stelt. In deze gids worden aanbevelingen gedaan omtrent gebruik van pijnschalen, pijnmeting, scholing en het koppelen van pijnmeting aan een bestaand behandelplan.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Allegaert, K., Anderson, B.J., Naulaers, G., Hoon, J. de, Verbesselt, R., Debeer, A., Tibboel, D. (2004). Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 191-7.

- Allegaert, K., Anderson, B.J., Verbesselt, B., Debeer, A., Hoon J. de, Devlieger, H. J., Tibboel, D., (2005). Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. British Journal of Anaesthesia, 95 (2), 2319.
- Allegaert, K., Rochette, A., & Veyckemans, K. (2011). Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. Pediatric Anesthesia, 21, 266-73.
- Anand, K.J.S. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates, a review. Biol. Neonate, 73, 1-9.
- Anand, K.J.S. (2000). Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? Nat Med., 6, 971-973.
- Anderson, B.J. (1998). What wij dont know about paracetamol in children. Review article. Paed Anaesth, 8, 451-60.
- Anderson, B.J. (2004). Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. Pediatric Anesthesia, 14 (3), 201217.
- Anderson, B.J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Pediatric Anesthesia, 18, 915921.
- Anderson, B.J., & Allegaert, K. (2009). Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. Paediatr Anaesth, 19, 289-95.
- Anderson, B.J., & Holford, N.H. (1997). Rectal paracetamol dosing regimes: determination by computer simulation. Paed Anaesth, 7, 451-5.
- Anderson, B.J., Holford, N.H., Woollard, G.A., Kanagasundaram, S., & Mahadevan, M. (1999). Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. Anesthesiology, 90, 411-21.
- Anderson, B.J., Pons, G., Authret-Leca, E., Allegaert, K., & Boccard E. (2005). Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. Pediatric Anesthesia, 15, 282292.
- Anderson, B.J., Woolard, G.A., & Holford, N.G.H. (2000). A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. Br J Clin Pharm, 50, 125-34.
- Anderson, B.J., Woolard, G.A., & Holford, N.H. (1995). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. Paed Anaesth, 5, 237-42.
- Arana, A., Morton, N.S., & Hansen, T.G. (2001). Treatment with paracetamol in infants. Review. Act Anaesth Scand, 45 (1), 20-9.
- Aubrun, F., Mazoit, J.X., & Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. Br J Anaesth., 108 (2), 193-201.
- Autret, E., Dutertre, J.P., Breteau, M., Jonville, A.P., Furet, Y., & Laugier, J. (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol cholyhydrate. Dev Pharmacol Ther, 20, 129134.
- Baeyer, C.L. von (2009). Childrens self-report of pain intensity: What wij know, where wij are headed. Pain Res Manag., 14 (1), 3945.
- Baeyer, C.L. von, Spagrud, L.J., & Breau, L.M. (2007). Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. Pain, 127, 140=50.
- Banos, J., Barajas, B., Martin, M.L., Hansen, E., Angeles de Cosd, M., Bosch, F., Dierssen, T. (1999). A survey of postoperative pain treatment in children of 3-14 years. European Journal of Pain, 3, 275-282
- Bartocci, M., & Lundeberg, S. (2007). Intravenous paracetamol: the 'Stockholm protocol' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. Paediatr Anaesth, 17, 1120-1.
- Bean-Lijewski, J.D., Kruitbosch, S.H., Hutchinson, L., & Browne, B. (2007). Post-tonsillectomy pain management in children: can wij do better? Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 137 (4), 545-51.
- Beasley, R., Clayton, T., Crane, J., Mutius, E. von, Lai, C.K., Montefort, S., & Stewart, A. (2008). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 67 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet, 372, 1039-48.
- Berry, F.A. (1998). Preemptive analgesia for postop pain. Paed Anaesth, 8, 187-88.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Fisher, D.M., Henthorn, T.K., Hall, S.C., & Cote, C.J. (2001). A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. Anesthesiology, 94, 385-89.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Henthorn, T.K., Fisher, D.M., Berkelhamer, M.C., Smith, F.A., Cote, C.J. (1997). Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. Anesthesiology, 87, 244-52.
- Bosenberg, A.T. (1998). Regional anaesthesia- children are different. Editorial. Paed Anaesth, 8, 447-50.
- Bouwmeester, N.J., Anand, K.J., Dijk, M. van, Hop, W.C., Boomsma, F., & Tibboel, D. (2001). Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. Br J Anaesth., 87 (3), 390-9.
- Bozkurt, P. (2005). Use of tramadol in children. Pediatric Anesthesia, 15, 10411047.
- Bravo Matus, C.A., & Flores Zuniga, R.M. (2011). Errors in managing postsurgical pediatric pain in Mexico. Journal of Pain and

palliative carepharmacotherapy, 25, 160-4.

Bray, R.J. (1996a). A double blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. *Paed Anaesth*, 6, 121-7.

Bray, R.J., Woodhams, A.M., Vallis, C.J., & Kelly, P.J. (1996b). Morphine consumption and respiratory depression in children receiving postoperative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. *Paed Anaesth*, 6, 129-34.

Breau, M.L., & Burkitt, C. (2009). Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manage*, 14, 116-20.

Bringuier, S., Picot, M.C., Dadure, C., Rochette, A., Raux, O., Boulhais, M., & Capdevila, X. (2009). A prospective comparison of post-surgical behavioral pain scales in preschoolers highlighting the risk of false evaluations. *Pain*, 145, 60-68.

Broadman, L.M. (1997). Where should advocacy for pediatric patients end and concerns for patients safety begin? Editorial. *Reg Anesth*, 22 (3), 205-8.

Buttner, W., & Finke, W. (2000). 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*, 10, 303-18.

Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., & Anand, KJ. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*, 115 (6), 1494-500.

Ceelie, I. (2011a). Pain. Postoperative analgesia in infant and neonates. Academisch proefschrift. Erasmus universiteit, Rotterdam.

Ceelie, I., James, L.P., Gijsen, V., Mathot, R.A., Ito, S., Tesselaar, C.D., Wildt, S.N. de (2011b). Acute liver failure after recommended doses of acetaminophen in patients with myopathies. *Crit Care Med.*, 39 (4), 678-82.

Ceelie, I., Wildt, S. de, Dijk, M. van, Berg, M. van der, Bosch, G. van den, Duivenvoorden, H.J., Tibboel, D. (in press). Intravenous paracetamol reduces morphine requirements in neonates and young infants undergoing major non-cardiac surgery; results of a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2), 149-54.

Chiaretti, A., Viola, L., Pietrini, D., Piastra, M., Savioli, A., Tortorolo, L., Rocco, C. di (2000). Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst*, 16 (2), 93-9.

Cortez, E.H. (2006). Non-steroidal Anti-inflammatory Analgesics in Children. *Anestesia en México*, 18, 162-164.

Couto Alencar, A.J., Sanudo, A., Ramos Sampaio, V.M., Pereira Gois, R., Barbosa Benevides, F.A., & Guinsberg, R. (2011). Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Neonatal ed.*, 10, 1136.

Craven, P.D., Badawi, N., Henderson-Smart, D.J., & O'Brien, M. (2009). Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy (Review). *The Cochrane Library*, 1.

Czarnecki, M.L., Jandrisevits, M.D., Theiler, S.C., Huth, M.M., & Weisman, S.J. (2004). Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.*, 27 (4), 379-86.

Dahmani, S. (2011a). Ketamine- may be the last step? *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.

Dahmani, S., Michelet, S., Abback, P., Wood, C., Brasher, C., Nivoche, Y., & Mantz, J. (2011b). Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paed Anaesth*, 21, 636-652.

Dijk, M. van (2001). Postoperative painassessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.

Dijk, M. van, Bouwmeester, N.J., Duivenvoorden, H.J., Koot, H.M., Tibboel, D., Passchier, J., & Boer, J.B. de (2002). Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3 year old infants: a double-blind randomised controlled trial: Van Dijk M. Postoperative painassessment in neonates and infants [dissertation]. *Pain*, 98 (3), 305-13.

Dijk, M. van, Roothoof, D.W.E., Anand, K.J.S., Guldemon, F., Graaf, J. de, & Simons, S. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: The Comfortneo scale seems promising. *CI J Pain*, 25, 607-16.

Doherty, D.R., Pascuet, E., Ni, A., Stewart, P., Splinter, W., & Vaillancourt, R. (2010). Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.*, 57 (12), 1078-88

Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1993a). Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (6), 818-22.

Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1994). Comparison of different bolus doses of morphine for patient-controlled analgesia in children. *Br J Anaesth*, 72 (2), 160-163.

Doyle, E., Robinson, D., & Morton, N.S. (1993b). Comparison of patient-controlled analgesia with and without background infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (5), 670-3.

Ecoffey, C. (2012). Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 22, 25-30.

Ecoffey, C., Lacroix, R., Giauffré, E., Orliaguet, G., & Courreges, P. (2010). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia

- in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatric Anesthesia*, 20, 10611069
- Engelhardt, T., Steel, E., Johnston, G., & Veitch, D.Y. (2003). Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Pediatric Anesthesia*, 13, 249-52.
- Esmail, Z., Montgomery, C., Courtrn, C., Hamilton, D., & Kestle, J. (1999). Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paed Anaesth*, 9 (4), 321-7.
- Eustace, N., & OHara, B. (2007). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Pediatric Anesthesia*, 17, 464469.
- Finkel, J.C. (2007). Use of nonsteroidal anti inflammatory drugs in preterm, term neonates and infants: analgesia by consensus? *Paediatr Anaesth.*, 17 (10), 915-917.
- Flandin-Bléty, C., & Barrier, G. (1995). Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paed Anaesth*, 5, 4-46.
- Franson, H.E. (2010). Postoperative patient-controlled analgesia in the pediatric population: a literature review. *AANA J.*, 78 (5), 374-8.
- Freeman, J.A., Doyle, E., Tee Im, N.G., & Morton, N.S. (1993). Topical anaesthesia of the skin: a review. *Paed Anaesth*, 3, 129-38.
- Gauthier, J.C., Finley, G.A., & McGrath, P.J. (1998). Childrens self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. *CI J of Pain*, 14, 116-20.
- Giaufre, E., Dalens, B., & Gombert, M. (1996). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg*, 83, 904-12.
- Gillespie, J.A. (1992). Patient-controlled Analgesia for children: a review. *Paed Anaesth*, 2, 51-59.
- Gimenez, J.C.J., Oliveras, M., Hidalgo, E., Cabañas, M.J., Barroso, C., Moraga, F.A., Toledo, J.S. de (1996). Anesthetic efficacy of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. *The Annals of Pharmacotherapy*, 30, 1235-1237.
- Goldman, L.J. (1995). Complications in regional anaesthesia. Editorial. *Paed Anaesth*, 5, 3-9.
- Gunes, Y., Gunduz, M., Unlugenz, H., Ozalevli, M., & Ozcengiz, D. (2004) Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatric Anesthesia*, 14, 324328.
- Hahn, T.W., Henneberg, S.W., Holm-Knudsen, R.J., Eriksen, K., Rasmussen, S.N., & Rasmussen, M. (2000). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J of Anaesth*, 85 (4), 512-9.
- Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, & R.E., Sullivan, J.J. (1990). Postoperative analgesia in children: a prospective study in intermittend intramusculair injection versus continuous infusion of morphine. *J of Ped Surg*, 25 (2), 185-90.
- Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., Perez Gutthann, S., Carson, J.L., Griffin, M., Fries, J.T. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 312 (7046), 1563-66
- Hong, J.Y., Kim, W.O., Koo, B.N., Cho, J.S., Suk, E.H., & Kil, H.K. (2010). Fentanyl-sparing effect of Acetaminophen as a mixture of Fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 113 (3), 672-677.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Jain, A., Liossi, C., Morton, N., Williams, G. (2012). Good practice in Postoperative and procedural pain. A guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008a). Analgesia review. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 64-78.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008b). Postoperative pain. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 3663.
- Hullett, B., Chambers, N.A., Pascoe, E.M., & Jonhson, C. (2006). Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Pediatric Anesthesia*, 16, 648-53.
- Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Stricker, B.H. (2003). Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.*, 58 (10), 701-5.
- Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Strickerf, B.H. (2004). Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J.*, 23 (2), 310-3.

- Kanabar, D., Dale, S., & Rawat, M. (2007). A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther.* 29 (12), 2716-23.
- Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997a). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1-Pharmacokinetics. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 5-11.
- Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997b). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2-Clinical use. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 93-101.
- Kaur, G., Gupta, P., & Kumar, A. (2003). A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 157 (11), 1065-1070.
- Kemper, E.M., Merkus, M., Wierenga, P.C., Rijn, P.C. van, Werff, D. van der, & Lie-A-Huen, L. (2011). Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth.*, 21 (3), 183-9.
- Kinder Ross, A., Eck, J.B., & Tobias, J.D. (2000). Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. Review article. *Anesth Analg*, 91, 16-26.
- Knibbe, C.A.J., & Danhof, M. (2001). Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: Are wij ready for it? *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 9 14.
- Korpela, R., Korvenoja, P., & Meretoja, O.A. (1999). Morphine sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*, 91, 442-447.
- Koscielniak-Nielsen, Z., Hesselbjerg, L., Brushoj, J., Jensen, M.B., & Pedersen, H.S. (1998). EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*, 53 (12), 1218-22.
- Kozer, E., Greenberg, E., Zimmerman, D.R., & Berkovitch, M. (2006). Repeated suprathreshold doses of paracetamol in children- a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatrica*, 95, 1165-71.
- Krane, E.J., Dalens, B.J., Murat, I., & Murrell, D. (1998). The safety of epidurals placed during general anesthesia. Editorial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23 (5), 433-8.
- Lander, J.A., Weltham, B.J., So, S.S. (2006). EMLA and amethocaine for reduction of childrens Pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 19 (3), CD004236.
- Lesko, S.M. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109, e20.
- Lesko, S.M., & Mitchell, A.A. (1999). The safety of Acetaminophen and Ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 104 (4), e39.
- Lin, Y.C., Sussman, H.H., & Benitz, W.E. (1997). Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paed Anaesth*, 7, 457-9.
- Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M.J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2009). Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.*, 34 (3), 277-87.
- Lingen, R.A. van, Deinum, H.T., Quak, C.M., Okken, A., & Tibboel, D. (1999a). Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered paracetamol in term infants. *Clin Pharm Ther*, 66, 509-15.
- Lingen, R.A. van, Deinum, J.T., Quak, J.M., Kuizenga, A.J., Dam, J.G. van, Anand, K.J., ... Okken, A. (1999b). Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80, 59-63.
- Lingen, R.A. van, Simons, S.H.P., Anderson, B.J., & Tibboel, D. (2002). The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol*, 29, 511-34.
- Lloyd-Thomas, A.R. (1999). Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther*, 83 (1), 1-20.
- Lloyd-Thomas, A.R., & Howard, R.F. (1994). A pain service for children. *Paed Anaesth*, 4, 3-15.
- Lowe, A.J., Carlin, J.B., Bennett, C.M., Hosking, C.S., Allen, K.J., Robertson, C.F., Dharmage, S.C. (2010). Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *British Medical Journal*, 341, c4616.
- Magni, A.M., Scheffer, D.K., & Bruniera, P. (2011). Antipyretic effect of ibuprofen and dipyrone in febrile children. *J Pediatr*, 87 (1), 36-42.
- Maikler, V.E. (1998). Pharmacologic pain management in children: a review of intervention research. *J of Ped Nursing*, 13 (1), 3-14.
- Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S., & Tait, A.R. (2006). The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*, 16, 258-65.
- Manner, T., Kanto, J., Iisalo, E., Lindberg, R., Viinamäki, O., & Scheinin, M. (1987). 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*, 31 (8), 735-9.

Marel, C.D. van der, Anderson, B.J., Rømsing, J., Jacqz-Aigrain, E., & Tibboel, D. (2004). Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (6), 443-451.

Marel, C.D. van der, Lingen, R.A. van, Pluim, M.A., Scoones, G., Dijk, M. van, Vaandrager, J.M., & Tibboel, D. (2001). Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther.*, 70 (1), 82-90.

Masud, S., Wasnich, R.D., Ruckle, J.L., Garland, W.T., Halpern, S.W., & Mee-Lee, D. (2010). Contribution of a heating element to topical anesthesia patch efficacy prior to vascular access: Results from two randomized, double-blind studies. *J Pain Symptom Manage*, 40 (4), 510-519.

Maunukse, E.L., & Korpela, R. (1986). Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. *Br J of Anaesth*, 58, 1242-5.

McGowen, P.R., May, H., Molnar, Z., & Cunliffe, M. (1998). A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paed Anaesth*, 8, 403-7.

McNeely, J.K., Farber, N.E., & Rusy, L.M. (1997). Epidural analgesia improves outcome following pediatric Fundoplication: a retrospective analysis. *Reg Anesth*, 22, 16-23.

McQuay, H.J., Edwards, J.E., & Moore, R.A. (2002). Evaluating analgesia: the challenges. *Am J Ther*, 9, 179-187

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Jonkman, C.E. (2008a). *Het Pijnkaartje, management van acute pijn bij kinderen*. Utrecht: Kinderpijn groep Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum.

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Knappe, J.T.A. (2008b). Quality improvement: implementation of a pain management policy in a university pediatric hospital. *Pediatric Anesthesia*, 18, 620-62

Mendham, J.E., & Mather, S.J. (1996). Comparison of diclofenac and tenoxicam in postoperative analgesia with and without fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy or tonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia*, 6, 467-473.

Michelet, D., Andreu-Gallien, J., Bensalah, T., Hilly, J., Wood, C., Nivoche, Y., Dahmani, S. (2012). A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.*, 114 (2), 393-406.

Miner, J.R., Moore, J., Gray, R.O., Skinner, L., & Biros, M.H. (2008). Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.*, 15 (12), 1234-40.

Montgomery, J.E., Sutherland, C.J., Kestin, I.G., & Sneyd, J.R. (1996). Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J of Anaesth*, 77, 445-7.

Moore, M.A., Wandless, J.G., & Fell, D. (1990). Paediatric postoperative analgesia. A comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomy. *Anaesthesia*, 45 (2), 156-8.

Morton, N. (1999a). Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J of Anaesth*, 82 (5), 715-7.

Morton, N.S. (1993). Development of a monitoring protocol for the safe use of opioids in children. *Paed Anaesth*, 3, 179-84.

Morton, N.S. (1999b). Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paed Anaesth*, 9, 463-5.

Morton, N.S. (1999c). Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth*, 83, 118-29.

Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, & Orde van Medisch Specialisten (2011). *Kwaliteitsindicatoren, Basisset ziekenhuizen 2012*. Geraadpleegd op 1 november 2011 via <http://www.igz.nl/zoeken/document.aspx?doc=Basisset+kwaleitsindicatoren+ziekenhuizen+2012&docid=3620>.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2007). *Richtlijn Evidence based Richtlijn voor Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen*. Geraadpleegd op 1 juni 2011, via <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Pijnmetingenbehandelingvan/tabid/348/language/nl-NL/Default.aspx>

Olkkola, K.T. (1988). Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 44, 128-36.

Oskose, Z., Akcabay, M., Kemaloglu, Y.K., & Sezenler, S. (2000). Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at introduction of anesthesia in children. *Int J of Ped Otorhin*, 53 (3), 207-14.

Ozalevly, M., Unlugenc, H., Tuncer, U., Gunes, Y., & Ozcengiz, D. (2005). Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatric anesthesia*, 15, 979-84.

Pendeville, P.E., Montigny, S. von, Dort, J.P., & Veyckemans, F. (2000). Double blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*, 19 (9), 576-82.

- Penuelas-Acuna, J., Oriol-López, S.A., Hernández-Bernal, C.E., & Castelazo Arredondo, J.A. (2003). Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños. *Cir Ciruj*, 71, 50-54.
- Peters, J.W., Bandell Hoekstra, I.E., Huijter Abu-Saad, H., Bouwmeester, J., Meursing, A.E., & Tibboel, D. (1999). Patient controlled analgesia in children and adolescents. *Paed Anaesth*, 9, 235-41.
- Porter, F.L., Wolf, C.M., Gold, J., Lotsoff, D., & Miller, J.P. (1997). Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 100 (4), 626-32.
- Prins, S.A., Dijk, M. van, Leeuwen, P. van, Searle, S., Anderson, B.J., Tibboel, D., & Mathot, R.A.A. (2008). Intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anesthesia*, 18, 582-592.
- Ramelet, A.S., Willie Rees, N., McDonald, S., Bulsara, M.K., & Huijter, H. (2007). Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 17, 1156-1165.
- Rivera-Penera, T. (1997). Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*, 130, 300-4.
- Roelofse, J.A., & Payne, K.A. (1999). Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol*, 16 (7), 441-7.
- Romsing, J., Hertel, S., Harder, A., & Rasmussen, M. (1998). Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paed Anaesth*, 8, 235-9.
- Rømsing, J., Østergaard, D., Senderovitz, T., Drozdiewicz, D., Sonne, J., & Ravn, G. (2001). Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Pediatric Anesthesia*, 11 (2), 205-213.
- Routledge, P., Vale, J.A., Bateman, D.N., Johnston, G.D., Jones, A., Judd, A., ... Proudfoot, A. (1998). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. Editorial. *BMJ*, 317, 1609-10.
- Rubin, K., Sullivan, D., & Sadhasivam, S. (2009). Are peripheral and neuraxial blocks with ultrasound guidance more effective and safe in children? *Pediatric Anesthesia*, 19, 929-6.
- Rusy, L.M., Hainsworth, K.R., Nelson, T.J., Czarnecki, M.L., Tassone, J.C., Thometz, J.G., Weisman, S.J. (2010). Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.*, 110 (5), 1393-8.
- Sawyer, J., Febbraro, S., Masud, S., Ashburn, M.A., & Campbell, J.C. (2009). Heatec lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/ prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*, 102 (2), 210-215.
- Schnabel, A., Pogatzki-Zahn, E., Reichl, S.U., & Zahn, P.K. (2012). Tramadol for postoperative pain treatment in children (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 (1), CD009574.
- Schnabel, A., Zahn, K.Z., & Pogatzki, E.M. (2011). Ketamine-what are the next step. *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Schug, S.A., Sidebotham, D.A., McGuinness, M., Thomas, J., & Fox, L. (1998). Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg*, 87 (2), 368-2.
- Scott, L.J., & Perry, C.M. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60 (1), 139-76.
- Semsroth, M. (1990). Postoperative continuous application of morphine is more effective than bolus application for analgesia in children. *Anaesthesist*, 39 (10), 552-6.
- Shapiro, B.S., Cohen, D.E., Covelman, K.W., Howe, C.J., & Scott, S.M. (1991). Experience of an interdisciplinary pain service. *Pediatrics*, 88 (6), 1226-32.
- Sheeran, P.W., Rose, J.B., Fazi, L.M., Chiavacci, R., & McCormick, L. (2004). Rofecoxib administration to paediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*, 14, 579-83.
- Short, J.A., Barr, C.A., Palmer, C.D., Goddard, J.M., Stack, C.G., & Primhak, R.A. (2000). Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia*, 55 (4), 334-7.
- Singer, A.J., Taira, B.R., Chisena, E.N., Gupta, N., & Chipley, J. (2008). Warm lidocaine/ tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation. *Ann Emerg Med*, 52, 41-47.
- Soltész, S., Dittrich, K., Teschendorf, P., Fuss, I., & Molter, G. (2010). Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with lidocaine-prilocaine patch. *Anaesthesist*, 59 (6), 519-523.
- Standing, J.F., Savage, I., Pritchard, D., & Waddington, M. (2009). Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Review*, 7 (4), CD005538.
- Standing, J.F., Tibboel, D., Korpela, R., & Olkkola, K.T. (2011). Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 112 years. *Pediatric Anesthesia*, 21 (3), 316-324.
- Suresh, S., Barcelona, S.L., Young, N.M., Seligman, I., Heffner, C.L., & Coté, C.J. (2002). Postoperative pain relief in children

- undergoing tympanomastoid surgery: is a regional block better than opioids? *Anesth Analg.*, 94 (4), 859-862.
- Taddio, A. Gurguis, M.G., & Koren, G. (2002). Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Annals of pharmacotherapy*, 36 (4), 687-692.
- Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., & Koren, G. (1998). A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101 (2), 1-16.
- Taylor, E.M., Boyer, K., & Campbell, F. (2008). Pain in hospitalized children: A prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag.*, 13 (1), 2532.
- Teiria, H. (1994). PCA in paediatric orthopedic patients: influence of NSAID on morphine requirement. *Paed Anaesth*, 4, 87-91.
- Tovar, C. de, Baeyer, C.L. von, Wood, C., Alibeu, J.P., Houfani, M., & Arvieux, C. (2010). Postoperative self-report of pain in children: Interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale. *Pain Res Manag.*, 15 (3), 163-168.
- Tzortzopoulou, A., McNicol, E.D., Cepeda, M.S., Francia, M.B., Farhat, T., & Schumann, R. (2011). Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, 5 (10), CD007126.
- Viitanen, H., & Annala, P. (2001). Analgesic efficacy of tramadol 2 mg/ kg for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*, 86 (4), 572-5.
- Vitale, M.G., Choe, J.C., Hwang, M.W., Bauer, R.M., Hyman, J.E., Lee, F.Y., & Roye, D.P. Jr. (2003). Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery. An analysis of complications. *Spine J*, 3, 5562.
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma. Geraadpleegd op 1 juni 2011 via www.vmszorg.nl/.
- Waard de Spek, F.B. van der, Berg, G.M. van der, & Oranje, A.P. (1992). Emla cream: an improved local anesthetic. Review of current literature. *Pediatric Dermatology*, 9 (2), 126-31.
- Walker, S.M. (2008). Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.*, 101 (1), 101-10.
- Weintraud, M., Lundblad, M., Kettner, S.C., Willschke, H., Kapral, S., Lönnqvist, P.A., Marhofer, P. (2009). Ultrasound versus landmark-based technique for ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children: the implications on plasma levels of ropivacaine. *Anesth Analg.*, 108 (5), 1488-92.
- Werff, D.B.M. van der, & Faber, R. (1993). Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatrie. *Tijdschrift Kindergeneeskde*, 61 (2), 44-8.
- Wilson, G.A.M., Brown, J.L., Crabbe, D.G., Hinton, W., Mchugh, P.J., & Stringer, M.D. (2001). Is epidural analgesia associated with improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paed Anaesth*, 11 (1), 65-70.
- Wilson-Smith, E., & Morton, N.S. (2009). Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Pediatric Anesthesia*, 19, 329-337.
- Wolf, A.R., & Hughes, D. (1993). Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of iv morphine and extradural bupivacaine. *Br J of Anaesth*, 70, 10-16.
- Wolf, A.R., & Jackman, L. (2011). Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*, 21, 567-576.
- Wong, A., Sibbald, A., Ferrero, F., Plager, M., Santolaya, M.E., Escobar, A.M., Kesselring, G.L. (2001). Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatrics*, 40, 313-324.
- Zwaveling, J., Bubbers, S., Meurs, A.H. van, Schoemaker, R.C., Heel, I.R. van, Vermeij, P., & Burggraaf, J. (2004). Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93, 224-227.

Technieken bij thorax ingrepen (kinderen)

De module 'Technieken bij thorax ingrepen (kinderen)' bestaat uit de volgende submodules:

- Epidurale analgesie bij thoraxchirurgie
- Locoregionale blokken bij thoraxchirurgie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epidurale analgesie bij thoraxchirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van epidurale analgesie bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep aan de thorax ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van epidurale analgesie postoperatief bij kinderen na een thorax ingreep ter vervanging van intraveneuze toediening van opioïden of in het kader van multimodale analgesie.

Neem daarbij in overweging:

- de mogelijke voordelen van een lager postoperatief opioïdengebruik
- langdurige nabeademing op kinder-IC
- de technische expertise van de (kinder)anesthesioloog
- de ervaring bij de acute pijn service.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van een epidurale katheter bij kinderen die een thoraxoperatie ondergaan. Er werden één systematic review (met 4 RCT's) en één individuele RCT geïnccludeerd. Vier studies waren uitgevoerd in patiënten die een pectus excavatum correctie ondergingen, waardoor de studiepopulatie vooral adolescenten zijn.

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en postoperatief opioïdengebruik, complicaties en adverse events als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht zeer laag voor alle tijdstippen (0, 12 en 24 uur). Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag.

Ook de belangrijke uitkomstmaten inadequate pijnstilling en postoperatieve misselijkheid en braken komen uit op een zeer lage bewijskracht en kunnen daarom geen richting geven aan de besluitvorming.

Postoperatief opioïdengebruik en andere complicaties en adverse events worden niet gerapporteerd. Op basis van de literatuur kunnen daarom geen conclusies getrokken worden.

De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Bij cardiochirurgische ingrepen is de epidurale analgesie gecontra-indiceerd vanwege de therapeutische antistolling (richtlijn neuraxiale anesthesie).

Wanneer een kind postoperatief wordt nabeademd, heeft epidurale analgesie mogelijk minder of geen meerwaarde. Het kind wordt dan postoperatief al gesedeerd inclusief systemische opioïden. De noodzaak tot nabeademing is in de groep van pectus excavatum patiënten er op medische gronden vrijwel niet, aangezien zij cardiopulmonaal bijna altijd gezond zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Ouders en kinderen dienen te worden voorgelicht over de mogelijke risico's van epidurale analgesie, zoals de (zeldzame) mogelijkheid van durale punctie, infectie en epiduraal hematoom. Daarnaast is het om pneumonie te voorkomen van belang dat een kind goed kan doorademen. Bij epiduraal kan het kind beter doorademen dan bij systemische opioïden. De kans op het optreden van deze complicaties is zeer klein, maar moet worden meegenomen in de afweging voor het kiezen van epidurale analgesie danwel systemische analgetica. Binnen de kinderaanesthesie valt het te overwegen om bij adolescenten de epiduraal wakker te plaatsen. De werkgroep is van mening dat een epiduraal onder algehele anesthesie geplaatst dient te worden met in acht neming van de 'basic safety rules' (module organisatie van zorg), omwille van angst en coöperatie.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van epidurale pijnstilling postoperatief zijn niet verschillend ten opzichte van systemische analgetica postoperatief. Gezien het minimale verschil in kosten is dit geen belangrijke factor om mee te wegen in de beslissing voor een van beide vormen van pijnstilling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het inbrengen van een epiduraalkatheter wordt met name uitgevoerd door ervaren (kinder)anesthesiologen. Het lijkt minder te worden toegepast in algemene ziekenhuizen, wat vooral te maken heeft met de lokale expertise. Daarnaast zal intra-thoracale chirurgie bij kinderen veelal academisch of topklinisch zijn en blijven. Naast de ervaring van de (kinder)anesthesioloog, is postoperatief ook de expertise van een acute pijnservice (APS) van belang.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De literatuur is onzeker over het effect van epidurale analgesie ten opzichte van systemische analgesie (opioïden intraveneus) op postoperatieve pijnstilling bij kinderen na een thorax operatie.

De incidentie van ernstige adverse events van epidurale analgesie bij kinderen, zoals epiduraal hematoom, infectie of abces, of zenuwschade, is zeer laag bij kinderen. Andere adverse events, zoals blaasretentie en tijd tot de eerste orale voeding, lijken niet klinisch relevant verschillend te zijn ten opzichte van opioïden (Walker, 2018; Polaner, 2012).

Epidurale analgesie bij kinderen is een veilige methode van pijnstilling postoperatief, mits uitgevoerd door ervaren professionals en met goede postoperatieve opvolging door een APS met ervaring bij kinderen. Gezien de mogelijkheid om de toediening van opioïden te kunnen reduceren, kan epidurale analgesie ter overweging zijn als men de bijwerkingen van opioïden wil vermijden, zoals bij jonge kinderen met het risico op ademhalingsdepressie, of in het kader van multimodale pijnstilling. Als een kind langdurig nabeademd en daarbij gesedeerd wordt op de kinder-IC, vervalt de mogelijke meerwaarde van epidurale analgesie.

Onderbouwing

Achtergrond

Het gebruik van epidurale analgesie bij kinderen voor postoperatieve pijnstilling gebeurt nu grotendeels op geleide van de voorkeur van de anesthesioloog. Voor bepaalde ingrepen binnen de thoracale chirurgie zou deze van grote meerwaarde kunnen zijn zoals correctie van een pectus excavatum en longchirurgie. Echter

wordt een thoracale epiduraal bij kinderen vaak onder sedatie of algehele anesthesie geprikt. Ook al blijkt uit de literatuur dat een epiduraal veilig onder anesthesie/sedatie kan worden ingebracht, de risico's liggen bij een thoracale epiduraal hoger dan bij andere regionale technieken. Dat maakt dat veel anesthesiologen terughoudend zijn om deze bij kinderen toe te passen. Van belang is daarom duidelijk te krijgen of de epidurale thoracale analgesie een voordeel heeft bij bepaalde thoraxingrepen bij kinderen.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of an epidural catheter compared with the use of opioids IV for postoperative pain at 0, 12 and 24 hours in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: Bozkurt, 2004; Heo, 2021.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of an epidural catheter compared with the use of opioids IV for inadequate analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: Bozkurt, 2004; St Peter, 2012; Sujka, 2020.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of an epidural catheter compared with the use of opioids IV for postoperative nausea and vomiting in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: Bozkurt, 2004; Heo, 2021.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an epidural catheter on postoperative opioid consumption, hematoma, abscess, (nerve) damage, accidental dural puncture, and urinary retention when compared with the use of opioids IV in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, four out of five studies were conducted in patients undergoing pectus excavatum (PE) repair. Therefore, mainly adolescents were included. Different opioid control conditions were used. Patients per arm varied from 14 to 55.

Author, year	Population (I/C), mean age; %M	Surgical procedure	Intervention	Control	Removal of epidural catheter
From the systematic review by Heo (2021)					
Butkovic (2007)	N: 14/14, age (mean) 14/14.5; 75% M	Repair of pectus excavatum	Epidural at infusion rate 0.15 ml/kg/hr at level T7-8, T8-9 (no bolus)	Fentanyl infusion of 0.1 mcg/kg/hr, following an on demand bolus of 0.2 mcg/kg	N/A
Weber (2007)	N: 20/20, age (mean) 14.8/16.7 y; 80% M	Repair of pectus excavatum	Epidural at infusion rate 0.2 ml/kg/hr at level T6-9, T7-8 (no bolus)	Morphine on demand bolus of 0.2 mcg/kg	POD 4
St. Peter (2012)	N: 55/55, age (mean) 15.5/13.7 y; sex N/A	Repair of pectus excavatum	Epidural at infusion rate 0.3 ml/kg/hr (max. 10 ml/hr), following an initial bolus of 0.3 ml/kg	Hydromorphone infusion of 5-6 mcg/kg/hr, following an on demand bolus of 5-6 mcg/kg	POD 2.8 ± 0.5
Sujka (2019)	N: 32/33, age (mean) 15/14.5 y; 95% M	Repair of pectus excavatum	Epidural at infusion rate 0.3 ml/kg/hr, following an initial bolus of 0.3 ml/kg	Hydromorphone infusion of 4-5 mcg/kg/hr, following an on demand bolus of 4-5 mcg/kg	POD 3
Additional RCT					
Bozkurt (2004)	N: 16/16, age (mean) 6/7.6 y; 59% M	Thoracotomy for noncardiac thoracic surgery	Postinduction single dose of epidural morphine (0.1 mg/kg in 0.2 ml/kg saline) at level T10–11	Morphine infusion at 0.02 mg/kg/h for 24 hours, following a bolus dose of 0.05 mg/kg	24 hours

Results

1. Postoperative pain

1.1 At 0 hours

Four studies reported postoperative pain at 0 hours after surgery. The pooled mean difference (MD) is -0.95 (95% CI -2.04 to 0.14) in favor of epidural (Figure 1).

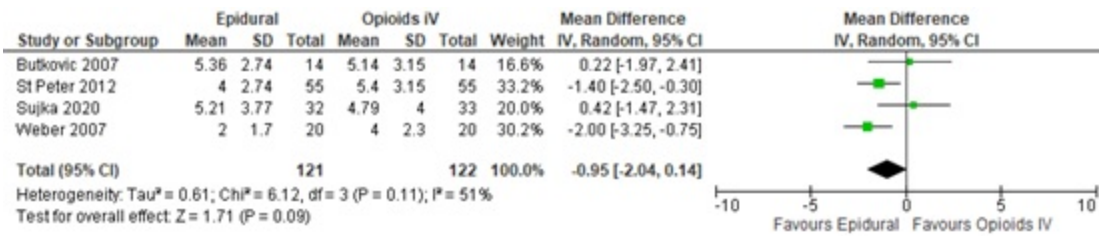


Figure 1. Postoperative pain at 0 hours.

95% CI: 95% confidence interval

1.2 At 12 hours

Four studies reported postoperative pain at 12 hours after surgery. The pooled MD is -0.99 (95% CI -1.52 to -0.47) in favor of epidural (Figure 2).

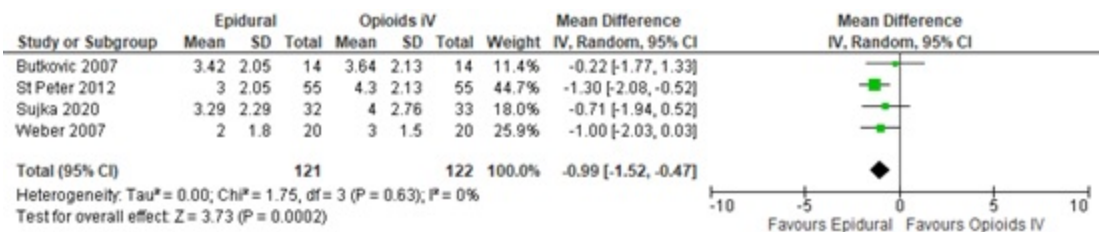


Figure 2. Postoperative pain at 12 hours.

95% CI: 95% confidence interval

1.3 At 24 hours

Five studies reported postoperative pain at 24 hours after surgery. The pooled MD is -0.29 (95% CI -1.42 to 0.85) in favor of epidural (Figure 3).

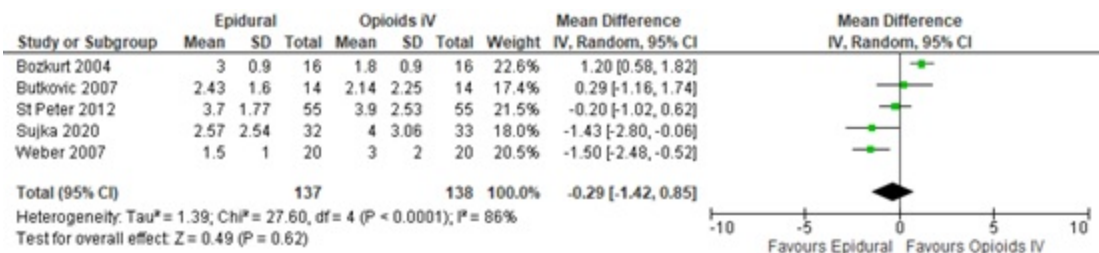


Figure 3. Postoperative pain at 24 hours.

95% CI: 95% confidence interval

2. Postoperative opioid consumption

Not reported at any time point.

3. Complications and adverse events

3.1 Hematoma

Not reported.

3.2 Abscess

Not reported.

3.3 (Nerve) damage

Not reported.

3.4 Accidental dural puncture

Not reported.

3.5 Urinary retention

Not reported.

3.6 Inadequate analgesia

Results were not pooled due to limited data.

Bozkurt (2004) reported that, in the postoperative period, 5 patients from the epidural group required additional morphine treatment (starting at 7, 12, 12, 14, and 23 h via epidural catheter or intravenous infusion). In the opioid infusion group one of the patients who required mechanical ventilation postoperatively received extra bolus doses of morphine (at 4 and 10 h).

St Peter (2012) reported there were 6 out of 55 (11%) patients who had the epidural catheter removed because of inadequate analgesia within the first 24 hours after the operation.

Sujka (2020) reported that, in total, 9 patients in the epidural group (28%) required a PCA in addition to epidural for adequate pain control.

3.6 Postoperative nausea and vomiting

Four studies reported the incidence of postoperative nausea or vomiting. The pooled relative risk is 0.84 (95% CI 0.44 to 1.63) in favor of epidural (Figure 4).

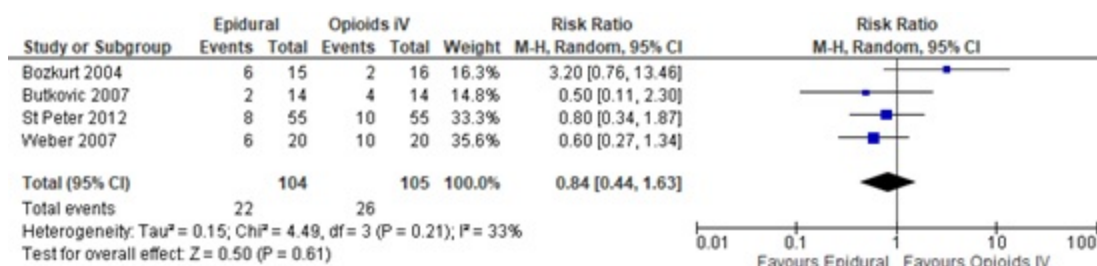


Figure 4. Postoperative nausea and vomiting.

95% CI: 95% confidence interval

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); conflicting results (inconsistency, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 12 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); the pooled confidence interval crossing a threshold for clinical relevance and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); conflicting results (inconsistency, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **inadequate analgesia** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative nausea and vomiting** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); conflicting results (inconsistency, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

No evidence was found for **postoperative opioid consumption, hematoma, abscess, (nerve) damage, accidental dural puncture, and urinary retention**.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of an epidural when compared with opioids IV in children undergoing a thoracal surgical procedure?

P:	Children undergoing a thoracal surgical procedure
I:	Epidural + standard care
C:	Opioids IV + standard care
O:	Postoperative pain Postoperative opioid consumption Complications and adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and complications and adverse events as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 12 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24h and total
- Complications and adverse events à hematoma, abscess, (nerve) damage, accidental dural puncture, urinary retention, inadequate analgesia, and postoperative nausea and vomiting

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% between groups was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was

considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 8th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 286 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review of RCTs or RCTs
- Published ≥ 2000
- N per arm ≥ 10
- Conform PICO

Sixteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fourteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

One systematic review and one RCT were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Altinta? F, Bakan M, Hacibekiroglu M, Bahar M. Effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Paediatr Anaesth*. 2004 Sep;14(9):748-54. doi: 10.1111/j.1460-9592.2004.01278.x. PMID: 15330957.

Heo MH, Kim JY, Kim JH, Kim KW, Lee SI, Kim KT, Park JS, Choe WJ, Kim JH. Epidural analgesia versus intravenous analgesia after minimally invasive repair of pectus excavatum in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2021 Oct;74(5):449-458. doi: 10.4097/kja.21133. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34344147; PMCID: PMC8497911.

Locoregionale blokken bij thoraxchirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van locoregionale blokken (paravertebraal, erector spinae plane, intercostaal blok) ten opzichte van epidurale pijnstilling bij kinderen die een chirurgische ingreep aan de thorax ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van epidurale analgesie postoperatief bij kinderen na een thorax ingreep ter vervanging van intraveneuze toediening van opioïden of in het kader van multimodale analgesie (module Epidurale analgesie bij thoraxchirurgie).

Overweeg een continu paravertebraal of erector spinae plane blok in plaats van epidurale analgesie op individuele basis.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar het effect van een paravertebraal (PVB), erector spinae plane (ESPB) of intercostaal blok (INB) vergeleken met epidurale analgesie in kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan aan de thorax. Er werden drie RCT's geïnccludeerd en één observationele studie. De leeftijden en ingrepen in de studies verschilden. Neonaten die een thoracotomie ondergingen vanwege een tracheo-oesofageale fistel was de jongste studiepopulatie. De cruciale uitkomstmaten waren postoperatieve pijn, postoperatief opioïdengebruik en complicaties. Angst was een belangrijke uitkomstmaat. Voor de vergelijking van PVB met een epiduraal werd een zeer lage bewijskracht gevonden voor postoperatieve pijn op 0, 6 en 24 uur na de operatie. Postoperatief opioïdengebruik werd op een heterogene manier gerapporteerd, waardoor het bewijs niet beoordeeld kon worden. Van de complicaties werden hypotensie en falen van de epiduraal gerapporteerd, maar werden beoordeeld met een zeer lage bewijskracht. Andere vooraf gedefinieerde complicaties en angst werden niet gerapporteerd.

Voor de vergelijking van ESPB met een epiduraal werd een zeer lage bewijskracht gevonden voor postoperatieve pijn op 0, 6 en 24 uur na de operatie. Postoperatief opioïdengebruik werd alleen in totaal gerapporteerd, en ook hierbij was de bewijskracht zeer laag. Hetzelfde geldt voor hypotensie. Andere complicaties en angst werden niet gerapporteerd.

Voor de vergelijking van INB met een epiduraal werd alleen postoperatieve pijn op 24 uur gerapporteerd. De bewijskracht was zeer laag. Andere uitkomstmaten werden niet gerapporteerd. Voor alle vergelijkingen werd er over het algemeen afgewaardeerd vanwege een zeer weinig events of een kleine studiepopulatie.

Daarnaast waren er bij veel studies beperkingen in het studie design doordat studies niet of slechts deels geblindeerd waren.

De literatuur kan daarom onvoldoende richting geven aan de besluitvorming omtrent het toepassen van locoregionale blokken bij thoraxchirurgie in kinderen.

Een viertal studies werd geëxcludeerd omdat het retrospectieve studies waren (Beltran, 2017; Bliss, 2021; Hall Burtan, 2014; Santana, 2022). Een bilateraal continu ESPB en de thoracale epiduraal werden vergeleken

bij pubers die geopereerd werden aan een pectus excavatum. Beide gaven goede pijnstilling, met een minimaal beter analgetisch effect van de epiduraal. Er werden geen complicaties van het ESPB beschreven. Een belangrijk verschil tussen beide groepen was dat kinderen met een ESPB postoperatief geen urinekatheter kregen, waarbij dit bij een thoracale epiduraal meestal wel noodzakelijk was. Een urinekatheter wordt vaak als vervelend ervaren.

Als we kijken naar de volwassenmodule postoperatieve pijn bij intrathoracale borstwandblokken is er een minimaal beter analgetisch effect van een epiduraal vergeleken met een continu paravertebraal blok gemeten middels postoperatieve pijnscores en opioïdengebruik, maar met meer kans op hypotensie.

Specifieke bijwerkingen/complicaties voor epidurale analgesie zijn het optreden van hypotensie en ernstige neurologische schade (zeldzaam). Continue PVB heeft als belangrijkste complicatie een pneumothorax (zeer zeldzaam) en de bijwerking hypotensie komt zelden voor. Het ESPB heeft als voordeel dat het verder afstaat van het neuraxium en de pleura en daarmee minder risicovol is. Het is wel een fascieblok waardoor grotere volumina lokaal anesthetica nodig zijn, zeker bij een bilateraal blok zou dit kunnen leiden tot toxische dosering van lokaal anesthetica (Beek, 2019; Feenstra, 2020).

Wat subgroepen betreft valt het thoracaal PVB onder intermediair bloedingen-risico versus epiduraal hoog-risico (richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling). Het ESPB valt in principe in de categorie 'beperkte gevolgen van een bloedingscomplicatie' en daarmee vormt het gebruik van antistollingsmedicatie geen contra-indicatie (Beek, 2019). Deze overwegingen kunnen worden meegenomen in de beslissing over de postoperatieve pijnstilling op individuele basis.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Zowel bij een continu paravertebraal blok als een epiduraal wordt bij kinderen de procedure onder algehele anesthesie uitgevoerd en een katheter achtergelaten voor postoperatieve pijnstilling. Bij adolescenten kan een blok onder lichte (of zonder) sedatie worden overwogen, afhankelijk van de coöperatie van het kind en de inschatting van anesthesioloog en ouders/kind. Bij de afweging tussen een epiduraalkatheter of een continu paravertebraal blok zouden naast eventuele comorbiditeit van de patiënt, diens waarden en voorkeuren meegenomen kunnen worden. Echter moet er wel rekening gehouden worden met het feit dat er gemiddeld genomen wel meer ervaring (exposure) onder anesthesiologen is met het prikken van een epiduraal dan een continue paravertebraal blok.

Kosten (middelenbeslag)

Meestal wordt dezelfde locoregionale set gebruikt voor een continue PVB als voor het prikken van een epiduraal en worden beiden postoperatief vervolgd door een acute pijnservice (APS)-team. Daardoor zou er geen verschil in kosten zijn tussen beide technieken.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De haalbaarheid en implementatie is niet expliciet onderzocht. Echter de epiduraal, continue PVB en ESPB kunnen allen als een standaard locoregionale techniek binnen de anesthesiologie beschouwd worden. Met als kanttekening dat er wel meer ervaring (exposure) onder anesthesiologen is met het prikken van een epiduraal dan een continue PVB dan wel ESPB. Doordat de locoregionale blokken tegenwoordig vaak echogeleid

wordt uitgevoerd is de kans op complicaties afgenomen en leidt dit mogelijk ook tot effectievere pijnstilling (Patnaik, 2018), hoewel dit niet expliciet is geëvalueerd in deze module. Daarnaast kan de PVB ook intra-operatief worden ingebracht door de operateur.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Zowel de literatuur bij kinderen als bij volwassenen rapporteren geen (grote) complicaties van een continu paravertebraal of erector spinae plane blok. Echter de paar studies die hier besproken zijn laten in grote lijnen wel hetzelfde zien als bij de volwassenen. Namelijk bij thoracotomieën geeft een continu paravertebraal blok nagenoeg dezelfde mate van pijnstilling in vergelijking met een epiduraal blok. Gezien er bij een epiduraal vaker hypotensie zal optreden, er een risico is op ernstige neurologische schade (zeldzaam) en de patiënt sowieso een urinekatheter krijgt, bestaat er bij volwassenen een lichte voorkeur voor een continu paravertebraal blok boven een epiduraal.

Echter door het beperkt aantal studies, de patiëntpopulatie en de bewijskracht dat overall zeer laag is, kan op basis van de literatuur bij kinderen op dit moment geen duidelijke voorkeur gegeven worden.

Onderbouwing

Achtergrond

De thoracale epiduraal is een veel gekozen techniek voor regionale postoperatieve pijnstilling na thoracale ingrepen bij kinderen. Deze thoracale neuraxiale techniek is veilig maar de kans op complicaties ligt net iets hoger in vergelijking tot de lumbale epiduraal. Ondanks dat de kans op complicaties bij een thoracale epiduraal nog steeds laag zijn, wordt dit risico wel meegewogen in de overweging van de kinderanesthesioloog.

Daarnaast zijn locoregionale technieken in opkomst, vooral door de echotechnieken die in snel tempo verbeteren. Door echogeleide zenuwblokkades is de kans op complicaties fors gedaald, gaat de procedure sneller en is het succespercentage verhoogd. De vraag is nu welke techniek de beste pijnstilling en de minste bijwerkingen geeft.

Conclusies / Summary of Findings

PVB versus TEA

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a paravertebral block on postoperative pain in PACU / 0 hours, at 6 hours and at 24 hours when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: El-Morsy, 2012; Rabie, 2020; Loftus, 2016.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of a paravertebral block on postoperative opioid consumption at 24 hours and in the total postoperative period when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a paravertebral block on the incidence of hypotension when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: El-Morsy, 2012; Rabie, 2020.</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of a paravertebral block on the incidence of nerve injury, back pain and headache when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a paravertebral block on the incidence of failed block when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: El-Morsy, 2012.</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of a paravertebral block on anxiety when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

ESPB versus TEA

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of an erector spinae plane block on postoperative pain in PACU / 0 hours, at 6 hours and at 24 hours when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: Singh, 2022.</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an erector spinae plane block on postoperative opioid consumption at 24 hours when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of an erector spinae plane block on postoperative opioid consumption in the total postoperative period when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: Singh, 2022.</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of an erector spinae plane block on the incidence of hypotension when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: Singh, 2022.</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an erector spinae plane block on the incidence of nerve injury, back pain, headache and failed block when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an erector spinae plane block on anxiety when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

INB versus TEA

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an intercostal block on postoperative pain in PACU / at 0 hours and at 6 hours when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of an intercostal block on postoperative pain at 24 hours when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Sources: Loftus, 2016.</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an intercostal block on postoperative opioid consumption at 24 hours and in the total postoperative period when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an intercostal block on the incidence of hypotension, nerve injury, back pain, headache and failed block when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of an intercostal block on anxiety when compared with epidural analgesia in children undergoing thoracic surgery. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, studies were conducted in patients undergoing various thoracic surgical procedures. Patients of varying ages were included. One study included only neonates (Rabie, 2020). One study did not report the age of the study population, but since a pectus excavatum repair was performed in these patients, it was assumed that the majority were teenagers (Loftus, 2016).

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Study design	Population (I/C), mean age; % male	Surgical procedure	Intervention	Control
El-Morsy, 2012	RCT	N: 30/30, Age 12 months (range 2-16); 33% M	Elective unilateral thoracotomy	PVB (catheter with (0.5 ml/kg of 0.25% L-bupivacaine and 1 µg/kg of fentanyl intra-op and 0.25% bupivacaine at 0.1 mL/kg/h for 24 h post-op)	Thoracic epidural catheter (0.5 ml/kg of 0.25% bupivacaine with fentanyl 1 µg/kg intra-op and 0.1 mL/kg/h of 0.25% bupivacaine for 24 h post-op)
Rabie, 2020	RCT	N: 20/20, Age 7.1 days (±2.5) 40% M	Tracheoesophageal fistula repair via thoracotomy	PVB (0.5 ml/kg of 0.25% L-bupivacaine and 2 µg/kg of fentanyl intra-op)	Thoracic epidural single injection (0.5 mL/kg of 0.25% L-bupivacaine and 2 µg/kg of fentanyl intra-op)
Singh, 2022	RCT	N: 22/22, Age 4.4 years (±0.9); 75% M	Right or left thoracotomy	ESPB (catheter with 0.5 mL/kg of 0.25% bupivacaine intra-op and 0.25% bupivacaine at 0.1 mL/kg/h for 24 h post-op)	Thoracic epidural catheter (0.5 mL/kg of 0.25% bupivacaine intra-op and 0.1 mL/kg/h of 0.25% bupivacaine for 24 h post-op)
Loftus, 2016	Retrospective cohort case review	N: 29/28/80, Age and sex not reported	Pectus excavatum repair by Nuss or Ravitch procedure	1) PVB 2) INB	Epidural analgesia

ESPB: erector spinae plane block; INB: intercostal nerve block; PVB: paravertebral block, RCT: randomized controlled trial.

Results

Paravertebral block (PVB) versus thoracic epidural analgesia (TEA)

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain in PACU / 0 hours

Rabie (2020) reported pain on the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS; scale 0-7). At 30 minutes post-surgery, median pain scores were 1 (range 0-2) in the PVB group and 1 (range 0-2) in the TEA group (mean difference (MD) 0; 95% CI unknown).

1.2 Postoperative pain at 6 hours

El-Morsy (2012) reported the proportion of patients per Face, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC) category reported in figures. At 6 hours, pain scores were comparable in both groups.

Rabie (2020) reported pain on the NIPS (scale 0-7). At 6 hours post-surgery, median pain scores were 4 (range 3-5) in the PVB group and 2.5 (range 1-4) in the TEA group (MD 1.5; 95% CI unknown).

1.3 Postoperative pain at 24 hours

El-Morsy (2012) reported the proportion of patients per FLACC category reported in figures. At 24 hours, pain scores were comparable in both groups.

Loftus (2016) reported pain scores (0-10; scale not specified) at postoperative day 1. Median pain scores were 3.6 (range 0.47-6.5) in the PVB group and 2.4 (range 0-7.5) in the TEA group (MD 1.2; 95% CI unknown).

2. Postoperative opioid consumption

2.1 Postoperative opioid consumption at 24 hours

No studies reporting postoperative opioid consumption at 24 hours were found.

2.2 Postoperative opioid consumption in total postoperative period

None of the studies reported the total dose of opioid consumption. However, two studies reported the number of doses provided.

Rabie (2020) reported the proportion of patients receiving one or two doses of opioids. In the PVB group 2 out of 20 (10%) patients received one dose and the other 18 out of 20 (90%) received two doses. In the TEA group 8 out of 20 patients (40%) received one dose and 12 out of 20 (60%) received two doses.

Loftus (2016) reported the total number of narcotic doses. Median number of doses were 18.7 (range 6-41) in the PVB group and 16.1 (range 4-42) in the TEA group (MD 2.6; 95% CI unknown).

3. Complications

3.1 Hypotension

El-Morsy (2012) reported the incidence of hypotension. The incidence was 1 out of 28 (3.6%) in the PVB group and 4 out of 27 (14.8%) in the TEA group (RR 0.24; 95% CI 0.03 to 2.02).

Rabie (2020) reported hypotension in 2 out of 20 (10%) in the PVB group and 0 out of 20 (0%) in the TEA group (RR 5.00; 95% CI 0.26 to 98.00).

3.2 Nerve injury

Rabie (2020) reported no cases of nerve injury (0 out of 20 in both groups).

3.3 Back pain

No studies reporting back pain were found.

3.4 Headache

No studies reporting headache were found.

3.5 Failed block

El-Morsy (2012) reported the failure rate. In the PVB group, 0 out of 28 (0%) had a failed block and 2 out of 27 (7%) in the TEA group (RR 0.19; 95% CI 0.01 to 3.85).

4. Anxiety

No studies reporting anxiety were found.

Erector spinae plane block (ESPB) versus TEA

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain in PACU / 0 hours

Singh (2022) reported FLACC scores (scale 0-10). At 0 hours post-surgery, median pain scores were 2 (IQR 1-2) in the ESPB group and 1 (IQR 1-2) in the TEA group (MD 1; 95% CI unknown).

1.2 Postoperative pain at 6 hours

Singh (2022) reported FLACC scores (scale 0-10). At 6 hours post-surgery, median pain scores were 2 (IQR 1-2) in the ESPB group and 1 (IQR 1-1.75) in the TEA group (MD 1; 95% CI unknown).

1.3 Postoperative pain at 24 hours

Singh (2022) reported FLACC scores (scale 0-10). At 24 hours post-surgery, median pain scores were 1.5 (IQR 1-2) in the ESPB group and 1 (IQR 1-1) in the TEA group (MD 0.5; 95% CI unknown).

2. Postoperative opioid consumption

2.1 Postoperative opioid consumption at 24 hours

No studies reporting postoperative opioid consumption at 24 hours were found.

2.2 Postoperative opioid consumption in total postoperative period

Singh (2022) reported total postoperative fentanyl consumption. Mean fentanyl consumption was 44.25 μg (± 13.72) in the ESPB group and 44 μg (± 2.82) in the TEA group (MD 0.25; 95% CI -5.89 to 6.39).

3. Complications

3.1 Hypotension

Singh (2022) reported the incidence of hypotension. The incidence was 0 out of 20 (0%) in the ESPB group and 4 out of 20 (10%) in the TEA group (RR 0.11; 95% CI 0.01 to 1.94).

3.2 Nerve injury

No studies reporting nerve injury were found.

3.3 Back pain

No studies reporting back pain were found.

3.4 Headache

No studies reporting headache were found.

3.5 Failed block

No studies reporting failed block were found.

4. Anxiety

No studies reporting anxiety were found.

Intercostal nerve block (INB) versus TEA

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain in PACU / 0 hours

None of the studies reported pain in PACU / 0 hours.

1.2 Postoperative pain at 6 hours

None of the studies reported pain at 6 hours.

1.3 Postoperative pain at 24 hours

Loftus (2016) reported pain scores (0-10; scale not specified) at postoperative day 1. Median pain scores were 3.4 (range 0.25-6.6) in the PVB group and 2.4 (range 0-7.5) in the TEA group (MD 1.0; 95% CI unknown).

2. Postoperative opioid consumption

2.1 Postoperative opioid consumption at 24 hours

No studies reporting postoperative opioid consumption at 24 hours were found.

2.2 Postoperative opioid consumption in total postoperative period

None of the studies reported the total dose of opioid consumption. However, **Loftus (2016)** reported the total number of narcotic doses. Median number of doses were 21.6 (range 11-34) in the INB group and 16.1 (range 4-42) in the TEA group (MD 5.5; 95% CI unknown).

3. Complications

No studies reporting complications were found.

4. Anxiety

No studies reporting anxiety were found.

Level of evidence of the literature

PVB versus TEA

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU/0 hours** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** started at 'low' because an observational study was included. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations (risk of bias, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours and in total postoperative period** could not be assessed, as none of the studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** started at 'high' because the included studies were RCTs. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); conflicting results (inconsistency, -1) and a very low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measures **nerve injury, back pain and headache** could not be assessed, as none of the studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **failed block** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias, -1); and a very low number of events (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** could not be assessed, as none of the studies reported this outcome.

ESPB versus TEA

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU/0 hours** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of the number of included patients (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of the number of included patients (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of the number of included patients (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption at 24 hours** could not be assessed, as none of the studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption at total postoperative period** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of the number of included patients (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **hypotension** started at 'high' because the included study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of the very low number of events (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measures **nerve injury, back pain, headache and failed block** could not be assessed, as none of the studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** could not be assessed, as none of the studies reported this outcome.

INB versus TEA

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU / 0 hours** and **postoperative pain at 6 hours** could not be assessed, as none of the studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** started at 'low' because an observational study was included. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations (risk of bias, -1); and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measures **postoperative opioid consumption at 24 hours and in the total postoperative period** could not be assessed, as none of the studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measures **hypotension, nerve injury, back pain, headache and failed block** could not be assessed, as none of the studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** could not be assessed, as none of the studies reported this outcome.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of locoregional blocks compared to epidural analgesia in children undergoing a thoracic surgical procedure?

P:	Children undergoing a thoracic surgical procedure
I:	Paravertebral, erector spinae plane or intercostal nerve block + standard care
C:	Epidural analgesia + standard care
O:	Postoperative pain Postoperative opioid consumption Complications Anxiety

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain, postoperative opioid consumption and complications as a critical outcome measure for decision making; and anxiety as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à 24 hours and total postoperative period
- Complications à hypotension, nerve injury, back pain, headache, failed block

A priori, the working group did not define the outcome measure 'anxiety' but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 8th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 83 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- RCT or systematic review (or observational study if lack thereof)
- Comparing intercostal, paravertebral or erector spinae plane block with epidural analgesia
- Study population children undergoing a thoracic surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published ≥ 2000

Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Three RCTs and one observational study were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Beek J, Smits RJH, Fenten MGE, Filippini-de Moor GPG. ESPB: Het erector spinae plane blok. A&I. 2019 nummer 1, 50-53
- Beltran, R. and Veneziano, G. and Bhalla, T. and Kenney, B. and Tumin, D. and Bissonnette, B. and Tobias, J. Postoperative pain management in patients undergoing thoracoscopic repair of pectus excavatum: A retrospective analysis of opioid consumption and adverse effects in adolescents. Saudi Journal of Anaesthesia. 2017 11(4) 427-431
- Bliss Jr, D. P. and Strandness, T. B. and Derderian, S. C. and Kaizer, A. M. and Partrick, D. A. Ultrasound-guided erector spinae plane block versus thoracic epidural analgesia: Postoperative pain management after Nuss repair for pectus excavatum. Journal of Pediatric Surgery. 2022 57(2) 207-212
- El-Morsy GZ, El-Deeb A, El-Desouky T, Elsharkawy AA, Elgamal MA. Can thoracic paravertebral block replace thoracic epidural block in pediatric cardiac surgery? A randomized blinded study. Ann Card Anaesth. 2012 Oct-Dec;15(4):259-63. doi: 10.4103/0971-9784.101848. PMID: 23041682.
- Feenstra ML, Groot de EM, Eshuis WJ, Hoope ten W, Rutten. Paravertebrale pijnstilling. Een vergeten techniek maakt een comeback. A&I. 2020 december nr 4, 25-31
- Gulbahar, G. and Kocer, B. and Muratli, S. N. and Yildirim, E. and Gulbahar, O. and Dural, K. and Sakinci, U. A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2010 37(2) 467-472
- Hall Burton, D. M. and Boretsky, K. R. A comparison of paravertebral nerve block catheters and thoracic epidural catheters for postoperative analgesia following the Nuss procedure for pectus excavatum repair. Paediatric Anaesthesia. 2014 24(5) 516-520
- Loftus PD, Elder CT, Russell KW, Spanos SP, Barnhart DC, Scaife ER, Skarda DE, Rollins MD, Meyers RL. Paravertebral regional blocks decrease length of stay following surgery for pectus excavatum in children. J Pediatr Surg. 2016 Jan;51(1):149-53. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.037. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26577910.
- Patnaik R, Chhabra A, Subramaniam R, Arora MK, Goswami D, Srivastava A, Seenu V, Dhar A. Comparison of Paravertebral Block by Anatomic Landmark Technique to Ultrasound-Guided Paravertebral Block for Breast Surgery Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. Reg Anesth Pain Med. 2018 May;43(4):385-390.
- Rabie A, Ghoneim T, El-Rouby A. Paravertebral versus single shot epidural blockade for neonates undergoing thoracotomy. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2020 Jan 1;36(1):147-52.
- Santana, L. and Driggers, J. and Carvalho, N. F. Pain management for the Nuss procedure: comparison between erector spinae plane block, thoracic epidural, and control. World Journal of Pediatric Surgery. 2022 Aug 2;5(4):e000418. doi: 10.1136/wjps-2022-000418. PMID: 36474733
- Singh S, Andaleeb R, Lalin D. Can ultrasound-guided erector spinae plane block replace thoracic epidural analgesia for postoperative analgesia in pediatric patients undergoing thoracotomy? A prospective randomized controlled trial. Ann Card Anaesth. 2022 Oct-Dec;25(4):429-434. doi: 10.4103/aca.aca_269_20. PMID: 36254906; PMCID: PMC9732960.

Technieken bij abdominale ingrepen (kinderen)

De module 'Technieken bij abdominale ingrepen (kinderen)' bestaat uit de volgende submodules:

- Epidurale analgesie bij abdominale chirurgie
- Ilioinguinaal blok
- Continue wondkatheter infusie met lokaal anesthetica bij abdominale chirurgie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epidurale analgesie bij abdominale chirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van epidurale analgesie bij zorg voor kinderen die een abdominale chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van epidurale analgesie postoperatief bij kinderen na een open abdominale ingreep ter vervanging van intraveneuze toediening van opioïden of in het kader van multimodale analgesie.

Neem daarbij in overweging:

- de mogelijke voordelen van een lager postoperatief opioïdengebruik
- langdurige nabeademing op kinder-IC
- de technische expertise van de kinderanesthesioloog
- de ervaring bij de acute pijn service

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van epidurale analgesie in vergelijking met intraveneus opioïden bij kinderen die een abdominale chirurgische ingreep ondergaan. Er zijn vier RCT's en zes observationele studies geïnccludeerd in de literatuursamenvatting. De operaties die de kinderen ondergingen waren divers, maar het ging in alle gevallen om open abdominale chirurgie (geen laparoscopische ingrepen). Het aantal patiënten per studiearm varieerde van 25 tot 30 in de RCT's en 22 tot 151 in de observationele studies. Sommige studies includeerden zeer jonge kinderen (gemiddelde leeftijd van 6 weken of 45 dagen) en in andere studies waren de kinderen wat ouder (bijna 9 jaar). In een deel van de studies was het geslacht van de kinderen niet beschreven. Daar waar het wel beschreven was, varieerde het percentage jongens van 38 tot 70 procent.

De studies waren doorgaans klein en hadden methodologische beperkingen. Hierdoor was er risico op vertekening van resultaten (risk of bias). Aanvullend werd soms de optimale populatiegrootte (OIS) niet behaald door kleine aantallen en een enkele keer waren resultaten inconsistent tussen studies. Daarom is de bewijskracht voor alle uitkomstmaten in meer of mindere mate afgewaardeerd.

Postoperatieve pijn op 0, 6 en 24 uur en angst was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht zeer laag. Op basis van de geïnccludeerde literatuur kunnen geen conclusies getrokken worden. Voor angst was geen literatuur beschikbaar. Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag.

Postoperatief gebruik van opioïden, angst, duur van ziekenhuisopname, adverse events, urineretentie en tijd tot eerste orale voeding waren gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Voor angst en adverse events werd geen bewijs gevonden. Voor de overige uitkomstmaten is, vanwege boven benoemde redenen, de

bewijskracht van ook deze literatuur zeer laag.

Samenvattend kan de literatuur onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Epidurale analgesie bij kinderen en met name in de groep kinderen jonger dan één jaar oud, wordt met name toegepast in de kindercentra waar voldoende ervaring is met het inbrengen van epidurale katheters bij kinderen, en waar er ook expertise is bij de acute pijn service met de opvolging van kinderen met een epiduraal. In ervaren handen (technische expertise van de kinderanesthesioloog, ervaring bij de APS) wordt epidurale analgesie gezien als een veilige methode van postoperatieve pijnstilling bij kinderen. Ook in de genoemde studies zijn er geen ernstige bijwerkingen of adverse events gezien, zoals epiduraal hematoom, epiduraal abces/infectie of zenuw schade.

Uit de literatuur blijkt er weinig bewijskracht voor een betere postoperatieve pijnstilling ten opzichte van systemische analgesie bij kinderen, alhoewel de studies zoals aangegeven vaak klein zijn van opzet en er diverse groepen patiënten en operaties zijn onderzocht. Wel zijn de pijnscores gemiddeld laag bij kinderen die epidurale katheter kregen als postoperatieve pijnstilling, wat aangeeft dat er een goede postoperatieve analgesie was bij deze kinderen.

Een paar studies rapporteren een klinisch relevante reductie in opioïde behoefte in de kinderen met epidurale analgesie, echter was de bewijskracht van deze studies zeer laag. Een reductie in opioïde behoefte zou voor met name jonge kinderen een voordeel zijn ten aanzien van bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie, wat bij zeer jonge kinderen kan leiden tot lange duur van nabeademing postoperatief. Voor subgroepen van kinderen, zoals kinderen met een kans op beademing postoperatief, is het te overwegen te kiezen voor epidurale analgesie. Daarnaast kan er in het kader van de multimodale pijnbestrijding gekozen worden voor epidurale analgesie, evenals bij patiënten waarbij opioïden ongewenst zijn i.v.m. het risico op ileus postoperatief.

In de gevonden literatuur zijn er geen studies die hebben onderzocht wat de toegevoegde waarde was van epidurale pijnstilling na scopische abdominale ingrepen (laparoscopie): er werden enkel studies gevonden die pijnstilling na open abdominale ingrepen onderzochten. De anesthesioloog kan bij een laparoscopische ingreep de conversiekans naar laparotomie meenemen in de beslissing om al dan niet te kiezen voor een epiduraal. Mocht er een conversie naar laparotomie plaatsvinden, kan er ook voor worden gekozen om direct postoperatief, voor de uitleiding van de anesthesie, alsnog een epiduraal te plaatsen, al valt het voordeel van het reduceren van opioïden peroperatief dan weg.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Ouders en kinderen dienen te worden voorgelicht over de mogelijke risico's van epidurale analgesie, zoals de (zeldzame) mogelijkheid van durale punctie, infectie en epiduraal hematoom. De kans op het optreden van deze complicaties is zeer klein, maar moeten worden meegenomen in de afweging voor het kiezen van epidurale analgesie danwel systemische analgetica. Daarnaast is het van belang de mogelijkheid te bespreken van het falen van de epiduraal, door technische problemen (kinken van de katheter, luxatie) of anderszins.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van epidurale pijnstilling postoperatief zijn niet verschillend ten opzichte van systemische analgetica postoperatief. Aangezien de ligduur niet significant korter is met epidurale pijnbestrijding is dit ook niet bijdragend in de keuze voor epidurale pijnbestrijding.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het inbrengen van een epiduraalkatheter wordt met name uitgevoerd door ervaren (kinder)anesthesiologen. Het lijkt minder te worden toegepast in algemene ziekenhuizen, wat vooral te maken heeft met de lokale expertise.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De literatuur is onzeker over het effect van epidurale analgesie ten opzichte van systemische analgesie (opioïden intraveneus) op postoperatieve pijnstilling bij kinderen na een open abdominale operatie. De studies gaven wel een lage gemiddelde pijnscore aan bij kinderen met epidurale pijnstilling postoperatief. De incidentie van ernstige adverse events van epidurale analgesie bij kinderen, zoals epiduraal hematoom, infectie of abces, of zenuw schade, is zeer laag bij kinderen. Andere adverse events, zoals blaasretentie en tijd tot de eerste orale voeding, lijken niet klinisch relevant verschillend te zijn ten opzichte van opioïden (Walker, 2018; Polaner, 2012).

Epidurale analgesie bij kinderen is een veilige methode van pijnstilling postoperatief, mits uitgevoerd door ervaren professionals en met goede postoperatieve opvolging door een acute pijn service (APS) met ervaring bij kinderen.

Gezien de mogelijkheid om de toediening van opioïden te kunnen reduceren, kan epidurale analgesie ter overweging zijn als men de bijwerkingen van opioïden wil vermijden, zoals bij jonge kinderen met het risico op ademhalingsdepressie, of in het kader van multimodale pijnstilling. De aanbeveling geldt voor open abdominale ingrepen. Bij laparoscopische ingrepen kan de conversiekans naar een laparotomie worden meegenomen in de overweging van de anesthesioloog om een epiduraal te plaatsen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij kinderen die een abdominale ingreep ondergaan wordt epidurale analgesie steeds meer toegepast. Voorheen was men hiermee terughoudend: de epidurale katheter moet (anders dan bij volwassenen) bij kinderen onder anesthesie worden ingebracht. Dat betekent dat de risico's bij het plaatsen (zoals het optreden van perforatie van de dura mater, of zenuw schade) wat groter kunnen zijn dan bij volwassenen, ook omdat de afstand tot aan de epidurale ruimte uiteraard kleiner is en het weefsel vaak zachter is. Inmiddels is duidelijk uit de literatuur dat ook bij kinderen het plaatsen van een epiduraalkatheter veilig is in getrainde handen, al zijn de risico's bij de jongste categorie kinderen (<6 maanden) nog steeds iets groter (Ecoffey, 2010; Walker, 2018; Polaner, 2012).

Een voordeel van de epiduraal kan zijn, naast goede pijnstilling postoperatief: het kunnen verlagen van de morfine, zodat de bijwerkingen van morfine/opioïden afnemen (ademhalingsdepressie, nausea en braken, snellere tijd tot eerste voeding) (Bhandari, 2005).

De vraag vanuit de praktijk is of de voordelen van een epiduraal bij kinderen wel zo groot zijn ten opzichte van bijvoorbeeld morfine intraveneus, dat dit de keuze voor de epiduraal rechtvaardigt.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on postoperative pain at 0 hours, 6 hours and 24 hours post-surgery compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Mansfield, 2021; Phelps, 2019; Bozkurt, 2003; Warmann, 2014</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on opioid consumption 24 hours post-surgery compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Mansfield, 2021; Martin, 2019</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on total postoperative opioid consumption compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Gannam-Somri, 2020</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of epidural analgesia compared with opioids on anxiety in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: -</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on length of stay compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Mansfield, 2021; Phelps, 2019; Warmann, 2014; Wilson, 2001</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on PONV compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Bozkurt, 2003; Wilson, 2001</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of epidural analgesia compared with opioids on other adverse events in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on urinary retention compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Mansfield, 2021</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia on time to first oral feeding compared with opioids in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: Mansfield, 2021; Phelps, 2019</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Four RCTs and six observational studies were included in this literature summary.

As shown in table 1, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Patients per arm varied from 25 to 30 in the RCTs and 22 to 151 in the observational studies. The mean age of studies varies from 6 weeks or 45 days to almost 9 years. The percentage of males was often not specified, but for the studies that did report the sex of the patients, the male percentage varied from 38 to 70%.

Table 1: Descriptives of included studies.

Author, year	Population (I/C), mean age; %M	Surgical procedure	Intervention	Control
RCTs				
Somri, 2011	25/25; 6.4 weeks; n.s.	Elective primary gastro-intestinal surgery	Combined spinal-epidural anesthesia	General anesthesia with opioids
Gannam-Somri, 2020	28/30; 7.7 weeks; n.s.	Elective gastrointestinal surgery	Combined epidural-general anesthesia	General anesthesia with opioids
Bozkurt, 2003	25/25; 6.6 years; 70% M	Major genitourinary or abdominal operations	Single dose of epidural morphine	Morphine infusion + morphine bolus

Perova-Scharonova, 2021	26/25; 115 and 89 months; 38 and 44%	Surgery for appendicular peritonitis	Epidural anesthesia	Intravenous infusion of morphine
Observational studies				
Mansfield, 2021	151/35; 6.7 and 8.8 years; n.s.	Laparotomy (thoracotomy results not included) in oncology hospital	Epidural anesthesia	No epidural anesthesia; intravenous patient-controlled analgesia
Martin, 2019	47/35; median 45 and 101 days; n.s.	Major abdominal surgery	Epidural anesthesia	No epidural anesthesia; i.v. opioids
Phelps, 2019	25/22; median 56.0 and 63.5 days;	Kasai porto-enterostomy for Biliary atresia	Epidural anesthesia	No epidural anesthesia
Relland, 2022	24/24; 33 weeks; 46 and 67%	Open abdominal surgery	Epidural anesthesia	No epidural anesthesia (systemic therapy only)
Warmann, 2014	40/40; 56 and 39 months; n.s.	Resection of an abdominal tumor	Epidural anesthesia	No epidural anesthesia; continuous i.v. opioids
Wilson, 2001	65/39; median 27 and 26 months; 52 and 54%	Nissen fundoplication, for documented pathological gastro-esophageal reflux	Epidural anesthesia	Continuous morphine infusion

Results

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at 0 to 24 hours post-surgery

One observational study reported postoperative pain at 0 hours post-surgery.

Mansfield (2021) used the FLACC scale for children with age 1 month to 3 years, the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale for ages 3 to 7 years and the Numeric Pain Rating Scale for children of 7 years of age and older. At 0 to 6 hours post-surgery, the mean (SD) pain score was 1.22 (SD 0.99) in the intervention group and 1.75 (SD 1.33) in the control group. The mean difference (MD) of -0.53 (95% CI -1.00 to -0.06) is not considered clinically relevant.

1.2 Postoperative pain at 6 hours post-surgery

One observational study reported postoperative pain at 6 hours post-surgery.

Phelps (2019) used the FLACC scale to report postoperative pain. At 6 hours post-surgery, the median (IQR) pain score was 0.5 (IQR 0 to 2.0) in the intervention group and 1.7 (IQR 0.2 to 3.5) in the control group. This median difference of 1.2 point is considered clinically relevant and is in favor of the intervention group.

1.3 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

One RCT (Bozkurt, 2003) reported postoperative pain at 24 hours post-surgery. Results were only presented in a figure and were therefore read from the box plots. The FACES pain score was reported, which was assessed by nurses as of five face drawing with 0 indicating no hurt and 5 indicating the worst hurt. The pain score was 2.0 in the intervention group and 1.6 in the control group. This difference of 0.4 is not considered clinically relevant.

Three observational studies reported postoperative pain at 24 hours post-surgery. As this outcome measure was also reported by a RCT, these results were not graded for the level of evidence.

Mansfield (2021) used the FLACC scale for children with age 1 month to 3 years, the Wong–Baker Faces Pain Rating Scale for ages 3 to 7 years and the Numeric Pain Rating Scale for children of 7 years of age and older. At 24 hours post-surgery, the average pain scores were 1.87 (SD 1.25) in the intervention group and 2.19 (SD 0.95) in the control group. The MD was -0.32 (95% CI -0.69 to 0.05), which is not considered a clinically relevant difference.

Phelps (2019) used the FLACC scale to report postoperative pain. At 18 to 24 hours post-surgery, the median pain scores were 0 (IQR 0 to 2) in the intervention group and 1.8 (IQR 1 to 3.8) in the control group. This median difference of -1.8 point is considered clinically relevant and is in favor of the intervention group.

Warmann (2014) used the 'pain score', not further specified. At 24 hours post-surgery, the mean pain was 2.90 (range 2.22 to 3.58) in the intervention group and 3.57 (range 2.94 to 4.20) in the control group. Based on this data, the confidence intervals could not be calculated. The mean difference of -0.67 points is not considered clinically relevant.

2. Postoperative opioid consumption

2.1 Postoperative opioid consumption at 24 hours post-surgery

Two observational studies reported opioid consumption at 24 hours post-surgery.

Mansfield (2021) reported that the total opioid consumption on the first postoperative day was 0.33 (SD 0.3) OME/kg/day in the intervention group and 0.93 (SD 1.53) OME/kg/day in the control group. The MD was -0.60 OME/kg/day, which is considered a clinically relevant difference in favor of the intervention group.

Martin (2019) reported that the median opioid administration in the first 24 postoperative hours was 0.24 mg/kg (IQR 0.09 to 0.44) in the intervention group and 0.34 mg/kg (IQR 0.11 to 0.5) in the control group. The median difference of -0.10 mg/kg is considered a clinically relevant difference in favor of the intervention group.

2.2 Total postoperative opioid consumption

One RCT (Gannam-Somri, 2020) reported that the median total opioid (fentanyl) consumption was 55 µg (range 40 to 200) in the intervention group and 230 µg (range 60 to 750) in the control group. The median difference of -175 µg is considered clinically relevant in favor of the intervention group.

One observational study reported postoperative pain at 24 hours post-surgery. As this outcome measure was also reported by an RCT, these results were not graded for the level of evidence.

Relland (2022) reported that the average postoperative cumulative opioid consumption per patient over the entire study period was 3.2 mg/kg in the intervention group and 19.7 mg/kg in the control group. The MD was 16.5 mg/kg, which was considered a clinically relevant difference in favor of the intervention group.

3. Anxiety

None of the included studies reported peri-operative or postoperative anxiety.

4. Length of stay

Four observational studies reported the length of stay.

Mansfield (2021) reported that the median (IQR) length of hospital stay was 4 days (IQR 4 to 6) in the intervention group and 5 days (IQR 4 to 6) in the control group. This difference of -1 day was considered clinically relevant and was in favor of the intervention group.

Phelps (2019) reported that the median (IQR) length of hospital stay was 6 days (IQR 5 to 7) in the intervention group and 8 days (IQR 6.3 to 11) in the control group. This difference of -2 days was considered clinically relevant and was in favor of the intervention group.

Warmann (2014) reported that the mean length of hospital stay was 11.7 days (95% CI 10.2 to 13.5) in the intervention group and 10.4 days (95% CI 8.8 to 12.3) in the control group. This difference of 1.3 days was considered clinically relevant and was in favor of the control group.

Wilson (2001) reported that the mean length of hospital stay was 8 days (range 3 to 53) in the intervention group and 13 days (range 3 to 53) in the control group. This difference of -5 days was considered clinically relevant and was in favor of the intervention group.

5. Adverse events (epidural hematoma, epidural infection (abces), nerve damage, failure, motor blockade, PONV)

One RCT and four observational studies described adverse events. The only adverse event of interest reported was PONV. Therefore, PONV is the only outcome that is graded for the level of evidence.

5.1 PONV

Bozkurt (2003) reported that five patients in the epidural group vomited several times and three others vomited once at 7 hours (± 2) after epidural morphine administration. In the infusion group three patients vomited several times and five others vomited once after 7(± 4) hours of morphine infusion (RR 1.67; 95% CI 0.45 to 6.24).

Wilson (2001) reported postoperative vomiting. In the epidural group, 36 out of 65 (55%) experienced vomiting, compared to 19 out of 39 (49%) in the opioid group (RR 1.14; 95% CI 0.77 to 1.68).

5.2 Other adverse events

Phelps (2019) reported that apnea and/or bradycardia occurred in 5 out of 25 (20%) patients in the intervention group, compared with 6 out of 22 (27%) patients in the control group.

In the intervention group, none of the patients required re-intubation following post-operative extubation or transfer to ICU. Some technical problems associated with catheters were reported. One epidural failed due to a kink and four catheters migrated out. One epidural was removed upon parental request.

Relland (2022) described that in both groups, no serious adverse event occurred.

Warmann (2014) described that no catheter-related complications occurred in the study group. Also, no bleeding, allergic reactions, neurological complications and infectious complications occurred.

Wilson (2001) did not report absolute values, but described that in 25% of the intervention group, episodes of hypotension occurred, compared with 10% of the control group. The difference was described as statistically non-significant, but without absolute data this cannot be checked, and the clinical relevance cannot be interpreted.

6. Urinary retention

One observational study reported urinary retention.

Mansfield (2021) reported that the median time with a urinary catheter was 3 days (IQR 3 to 4) in the intervention group and 6 days (IQR 1 to 4) in the control group. This median difference of 3 days was considered a clinically relevant difference and was in favor of the intervention group.

7. Time to first oral feeding

Two observational studies reported the time to first oral feeding.

Mansfield (2021) reported that the median time to resumption of regular diet was 4 days (IQR 3 to 4) in the intervention group and 3 days (2 to 5) in the control group. This median difference of 1 day was considered clinically relevant and in favor of the control group.

Phelps (2019) reported that the median time to first oral feed was 3 days (IQR 2 to 4) in the intervention group and 3 days (IQR 2 to 3) in the control group. There was no difference between groups.

One RCT and one observational study described the time to full enteral nutrition. As this was not the defined outcome, these results were not graded for level of evidence.

Gannam-Somri (2020, RCT) reported that the median postoperative time to tolerance of full enteral nutrition was 4.0 days (IQR 1.0) in the intervention group and 8.0 days (IQR 2.0) in the control group. This median difference of 4 days was considered a clinically relevant difference and was in favor of the intervention group.

Warmann (2014, observational) reported that the mean time to complete oral feeding was 3.91 days (95% CI 3.11 to 4.90) in the intervention group and 3.64 days (95% CI 2.86 to 4.62) in the control group. This difference of 0.27 was not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain 0 hours post-surgery** started at low and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias) and not meeting the optimal information size (imprecision, -1). The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain 0 hours post-surgery is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain 6 hours post-surgery** started at low and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias) and not meeting the optimal information size (imprecision, -1). The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain 6 hours post-surgery is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain 24 hours post-surgery** started at high and was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and not meeting the optimal information size (imprecision, -2). The level of evidence regarding the outcome measure postoperative pain 24 hours post-surgery is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption 24 hours post-surgery** started at low and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1) and not meeting the optimal information size (imprecision, -1); publication bias. The level of evidence regarding the outcome measure opioid consumption 24 hours post-surgery is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **total postoperative opioid consumption** started at high and was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1) and not meeting the optimal information size (imprecision, -2). The level of evidence regarding the outcome measure total postoperative opioid consumption is very low.

No evidence was available for the outcome measure **anxiety**.

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** started at low and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1); conflicting results (inconsistency, -1) and not meeting the optimal information size (imprecision, -1). The level of evidence regarding the outcome measure length of stay is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **PONV** started at low and was downgraded by 1 level because of because of study limitations (risk of bias, -1); and a small number of reported events (imprecision, -1). The level of evidence regarding the outcome measure PONV is very low.

Limited evidence was available for the outcome measure **other adverse events**.

The level of evidence regarding the outcome measure **urinary retention** started at low and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1) and not meeting the optimal information size (imprecision, -1). The level of evidence regarding the outcome measure urinary retention is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **time to first oral feeding** started at low and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias, -1) and not meeting the optimal information size (imprecision, -1). The level of evidence regarding the outcome measure time to first oral feeding is very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of epidural analgesia compared with opioids on postoperative pain, anxiety, postoperative opioid consumption, adverse events, length of stay, urinary retention and time to first oral feeding in children undergoing an abdominal surgical procedure?

P:	Children undergoing an abdominal surgical procedure
I:	Epidural analgesia + standard care
C:	Opioids + standard care
O:	Postoperative pain Anxiety Postoperative opioid consumption Adverse events Length of stay Urinary retention Time to first oral feeding

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption, anxiety, length of stay, adverse events, urinary retention and time to first oral feeding as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à 24 hours and total
- Length of stay à length of stay in hospital in days or weeks
- Adverse events à epidural hematoma, epidural infection (abscess), nerve damage, failure, motor blockade, postoperative nausea and vomiting (PONV)
- Urinary retention à time requiring a urinary catheter in hours, days of weeks
- Time to oral feeding à time to first oral feeding in hours, days of weeks

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale.

Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% (in OME/kg/d) between groups was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

For length of stay, urinary retention and time to first oral feeding a difference of one day was considered clinically relevant.

For continuous variables, a difference of 10% of the total scale was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms until 14-10-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 425 hits. Studies were selected based on the following criteria:

1) Systematic review, RCT or observational study, 2) comparing epidural analgesia with opioids, 3) in children undergoing abdominal surgery, 4) reporting one of the relevant outcome measures, 5) N per arm ≥ 10 and 6) publication in English or Dutch.

A total of 37 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 27 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 10 studies were included.

Results

Four RCTs and six observational studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

In case an RCT reported the outcome measure, the level of evidence was assessed based on these results (starting at HIGH GRADE). In case no results from RCTs were available, results of observational studies were described, and level of evidence was assessed according to these results (starting at LOW GRADE).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS, Barton BA, Anand KJ, Group NTI. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*. Aug 2005;116(2):352-9. doi:116/2/352

Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Altintas F, Bakan M, Hacibekiroglu M, Kavunoglu G. Effects of systemic and epidural morphine on antidiuretic hormone levels in children. *Paediatr Anaesth*. 2003 Jul;13(6):508-14. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.01096.x. PMID: 12846707.

Ecoffey C, Lacroix F, Giaufre E, Orliaguet G, Courrèges P; Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth*. 2010 Dec;20(12):1061-9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03448.x. PMID: 21199114.

- Gannam-Somri L, Matter I, Hadjittofi C, Vaida S, Khalaily H, Hossein J, Somri M. Combined epidural-general anaesthesia vs general anaesthesia in neonatal gastrointestinal surgery: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020 Jan;64(1):34-40. doi: 10.1111/aas.13469. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31506919.
- Mansfield SA, Woodroof J, Murphy AJ, Davidoff AM, Morgan KJ. Does epidural analgesia really enhance recovery in pediatric surgery patients? *Pediatr Surg Int.* 2021 Sep;37(9):1201-1206. doi: 10.1007/s00383-021-04897-z. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33830298.
- Martin LD, Adams TL, Duling LC, Grigg EB, Bosenberg A, Onchiri F, Jimenez N. Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2019 Aug;29(8):835-842. doi: 10.1111/pan.13672. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31140664.
- Perova-Sharonova V, Fesenko U. The Intestinal Barrier Function and Intra-Abdominal Pressure Depend on Postoperative Analgesia Technique in Children with Appendicular Peritonitis. *Crit Care Res Pract.* 2021 Aug 7;2021:6650361. doi: 10.1155/2021/6650361. PMID: 34413982; PMCID: PMC8369189.
- Phelps HM, Robinson JR, Chen H, Lockett TR, Conroy PC, Gillis LA, Hays SR, Lovvorn HN 3rd. Enhancing Recovery After Kasai Portoenterostomy With Epidural Analgesia. *J Surg Res.* 2019 Nov;243:354-362. doi: 10.1016/j.jss.2019.05.059. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31277012; PMCID: PMC6773489.
- Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ, et al. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. *Anesth Analg.* Dec 2012;115(6):1353-64. doi:ANE.0b013e31825d9f4b [pii]
- Relland LM, Beltran R, Kim SS, Bapat R, Shafy S, Uffman J, Maitre NL, Tobias JD, Veneziano G. Continuous epidural chloroprocaine after abdominal surgery is associated with lower postoperative opioid exposure in NICU infants. *J Pediatr Surg.* 2022 Apr;57(4):683-689. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.05.015. Epub 2021 May 29. PMID: 34154813.
- Somri M, Matter I, Parisinos CA, Shaoul R, Mogilner JG, Bader D, Asphandiarov E, Gaitini LA. The effect of combined spinal-epidural anesthesia versus general anesthesia on the recovery time of intestinal function in young infants undergoing intestinal surgery: a randomized, prospective, controlled trial. *J Clin Anesth.* 2012 Sep;24(6):439-45. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.02.004. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22762977.
- Walker BJ, Long JB, Sathyamoorthy M, et al. Complications in Pediatric Regional Anesthesia: An Analysis of More than 100,000 Blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Anesthesiology.* Oct 2018;129(4):721-732. doi:10.1097/ALN.0000000000002372
- Warmann SW, Lang S, Fideler F, Blumenstock G, Schlisio B, Kumpf M, Ebinger M, Seitz G, Fuchs J. Perioperative epidural analgesia in children undergoing major abdominal tumor surgery--a single center experience. *J Pediatr Surg.* 2014 Apr;49(4):551-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.025. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24726111.
- Wilson GA, Brown JL, Crabbe DG, Hinton W, McHugh PJ, Stringer MD. Is epidural analgesia associated with an improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paediatr Anaesth.* 2001 Jan;11(1):65-70. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.00597.x. PMID: 11123734.

Ilioinguinaal blok

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van het ilioinguinaal blok bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van additionele regionale techniek ter pijnbestrijding bij kinderen na een liesbreukoperatie of orchidoplexie. Dit kan zowel een locoregionaal ilioinguinaal blok als caudale analgesie betreffen, gebaseerd op de technische expertise van de kinderanesthesioloog.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van het ilioinguinaal blok bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Eén systematic review met vijf randomized controlled trials (RCT's) uit 2020 werd geïnccludeerd, en twee RCT's die recenter gepubliceerd zijn.

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en postoperatief opioïdengebruik, complicaties en angst als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht op alle tijdstippen (0-2 uur, 4-6 uur en 24 uur) zeer laag. Er werd voornamelijk afgewaardeerd vanwege beperkingen in het studiedesign en kleine patiëntenpopulaties. Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag. Op basis van de literatuur kunnen daarom geen eenduidige conclusies worden getrokken. Hier bestaat een kennislacune.

Ook de belangrijke uitkomstmaat postoperatief opioïdengebruik komt uit op een zeer lage bewijskracht. De vooraf gedefinieerde complicaties en angst werden niet gerapporteerd in de studies.

De literatuur kan onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

In deze module is specifiek naar het ilioinguinaal blok gekeken. In de studies was de locaties waar het ilioinguinaal blok geplaatst werd niet consistent. Er lijkt geen verschil te zijn in de precieze locatie van het ilioinguinaal blok voor het uiteindelijke effect. Er zijn velen vormen van buikwandblokken mogelijk. Afhankelijk van het type ingreep, moet overwogen worden welke specifieke buikwandblok het beste het operatiegebied verdooft.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Ouders moeten worden voorgelicht betreft de voor- en nadelen van de neuraxiale techniek (caudaal blok) versus een perifeer blok. Bij nadelen van een caudaal blok kan gedacht worden aan een epiduraal hematoom, zenuw schade of de kans op durale punctie. De kans op deze complicaties is zeer laag, maar moeten wel worden meegenomen in de afweging. Bij adolescenten kan een blok onder lichte (of zonder) sedatie worden overwogen, afhankelijk van de coöperatie van het kind en de inschatting van anesthesioloog en ouders/kind.

Kosten (middelenbeslag)

Het verschil in kosten tussen het ilioinguinaal blok en caudale analgesie zal minimaal zijn. Beiden worden gezet met een naald en vergelijkbare medicatie, waardoor kosten geen rol zullen spelen in de uiteindelijke besluitvorming.

Caudale analgesie wordt op basis van anatomische markers geprikt. Het ilioinguinaal blok wordt tegenwoordig vooral onder echogeleide geprikt. Gezien het standaard gebruik van echo is deze apparatuur hoogstwaarschijnlijk aanwezig op de afdelingen waar de ingrepen uitgevoerd worden. De werkgroep voorziet hierdoor geen problemen rondom gebruik van echo bij ilioinguinaal blok en buikwandblokken in het algemeen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn tot op heden geen evaluaties gedaan naar de verschillende interventies met betrekking tot de implementatie danwel de haalbaarheid. Voor het implementeren van een ilioinguinaal blok zal, behoudens scholing en het beschikbaar zijn van materialen, een korte tijdsinvestering vragen van de operator, OK-team en anesthesioloog. Indien de anesthesioloog ervaren is in het plaatsen van een buikwandblok zal dit bij de gemiddelde patiënt weinig tijd innemen (< 5 minuten).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De literatuur kan onvoldoende richting geven aan de aanbeveling. Op basis van expert opinie wordt aanbevolen dat afhankelijk van het type ingreep, moet overwogen worden of caudale analgesie of een ilioinguinaal blok het beste het operatiegebied verdooft. Het caudale blok brengt mogelijke (zeldzame) nadelen met zich mee, zoals een epiduraal hematoom, zenuw schade of de kans op durale punctie. Aanvullend moet de ervaring van de anesthesioloog worden meegenomen in de keuze tussen de technieken.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor het uitvoeren van abdominale ingrepen bij kinderen bestaan er een groot aantal mogelijkheden voor locoregionale danwel neuraxiale technieken voor postoperatieve pijnstilling. Veel gebruikte technieken naast de epidurale of caudale analgesie zijn onder andere TAP/ilioinguinaal blokken en de redelijk nieuwe quadratus lumborum blokken. Actueel worden met name de caudale analgesie en de ilioinguinaal blokken veel gebruikt, echter is er een grote diversiteit aan ingrepen en de blokken die theoretisch ook vaak dieper gelegen structuren verdoven. Daarom is het van grote meerwaarde om na te gaan welk wetenschappelijk bewijs er is voor de effectiviteit van de pijnstilling.

Binnen deze module willen we onderzoeken wat de meerwaarde, effectiviteit en het complicatierisico is van het ilioinguinaal blok voor de postoperatieve pijnstilling bij kinderen.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for postoperative pain at 0 to 2 hours in children undergoing surgical procedures. <i>Source: Abdellatif, 2012; Desai, 2022; Sahin, 2017; Somri, 2002; Toker, 2016; Varsha, 2021</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for postoperative pain at 4 to 6 hours in children undergoing surgical procedures. <i>Source: Desai, 2022; Sahin, 2017; Toker, 2016; Varsha, 2021</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for postoperative pain at 24 hours in children undergoing surgical procedures. <i>Source: Caetano, 2006; Sahin, 2017; Varsha, 2021</i>

Postoperative opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for postoperative opioid consumption in PACU in children undergoing surgical procedures. <i>Source: Somri, 2002</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for postoperative opioid consumption in 24 hours period in children undergoing surgical procedures. <i>Source : -</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for postoperative opioid consumption in the total postoperative period in children undergoing surgical procedures. <i>Source: Desai, 2022; Sahin, 2017</i>

Complications

No GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for the complications epidural hematoma, nerve damage, and infection in children undergoing surgical procedures. <i>Source: -</i>

Anxiety

No GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of ilioinguinal block compared with caudal analgesia for the complications anxiety in children undergoing surgical procedures. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

The systematic review by Desai (2020) comprised 23 RCTs in total comparing ilioinguinal–iliohypogastric (II-IH) and transversus abdominis plane (TAP) blocks with caudal techniques. Out of the 23 RCTs, five met our inclusion criteria and were included in the current analysis. After publication of the systematic review, two RCTs were published and included in the analysis (Desai, 2022; Varsha, 2021).

As shown in table 1, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Patients per arm varied from 15 to 55. Mean age ranged from 3 months to five years.

Author, year	Population (I/C),	Surgical procedure	II-IH block technique	Local anesthetic administered for II-IH block	Caudal technique	Local anesthetic administered for caudal technique
From the systematic review by Desai (2020)						
Abdellatif, 2012	23/24 Mean age: 3.47±1.54 months 89% M	Inguinal hernia repair, hydrocelectomy or orchidopexy	USG, unilateral single-shot injection	0.1 mL/kg bupivacaine 0.25% bolus injection	Landmark, single-shot injection	0.7 mL/kg bupivacaine 0.25% bolus injection
Caetano, 2006	29/29 Mean age: 39.48 ± 17.36 months	Inguinal herniotomy	Method of localization not specified, unilateral single-shot injection	0.6 mL/kg ropivacaine 0.2% bolus injection	Method of localization not specified, single-shot injection	1 mL/kg ropivacaine 0.2% bolus injection
Sahin, 2017	30/30/30* Mean age: 36.40 ± 23.98 months	Inguinal herniotomy or orchidopexy	USG, unilateral, lateral approach single-shot injection	0.3 mL/kg levobupivacaine 0.25% with epinephrine 1:200 000 bolus injection for the II-IH block	Landmark, single-shot injection	0.7 mL/kg levobupivacaine 0.25% with epinephrine 1:200 000 bolus injection

Somri, 2002	15/15 Mean age: 4.9±1.7 y	Orchidopexy	Landmark, unilateral II- IH block and surgical site infiltration, single-shot injection	0.5 and 0.25 mL/kg bupivacaine 0.25% bolus injection for the II-IH block and the surgical site infiltration, respectively	Landmark, single-shot injection	1 mL/kg bupivacaine 0.25% bolus injection
Toker, 2016	25/25 Mean age: 4.08±1.61 y 76% M	Inguinal herniorrhaphy	Landmark, unilateral single-shot injection	0.3 mL/kg bupivacaine 0.25% bolus injection	Landmark, single-shot injection	0.5 mL/kg bupivacaine 0.25% bolus injection
Additional RCTs						
Desai, 2022	55/45, Mean age: 3.88±1.77 y 91% M	Elective unilateral inguinal herniotomy	Landmark unilateral II- IH block	0.3 mL/kg of 0.25% concentration of bupivacaine	Caudal epidural, single-shot injection	0.75 mL/kg of 0.25% concentration of bupivacaine
Varsha, 2021	23/23 Mean age: 3.7±2.3 y 91% M	Unilateral herniotomy	USG-IL/IH block	25 mL/kg body weight of 0.25% bupivacaine with 1 µg/kg of dexmedetomidine	Landmark, single-shot injection	0.75 mL/kg body weight of 0.25% bupivacaine and 1 µg/kg of dexmedetomidine

*Third arm (TAP block) not included in the current analysis

Results

1. Postoperative pain

1.1 At 0 to 2 hours

Four studies reported postoperative pain at 0 to 2 hours post-surgery. The pooled analysis revealed a standardized mean difference (SMD) of -0.23 (95% confidence interval (CI) -0.81 to 0.35) in favor of II-IH block. This difference was not clinically relevant.

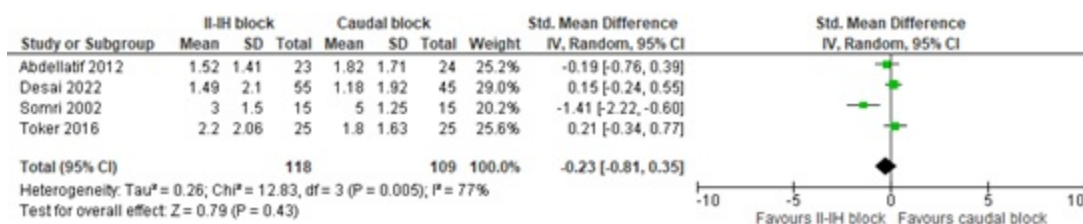


Figure 1

In addition to the pooled analysis, **Varsha (2021)** reported Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) pain scores graphically. From 0 to 2 hours post-surgery, no clinically relevant difference was found between

the groups. All pain scores up to 2 hours were relatively low (<2 on FLACC scale). This result is in line with the pooled analysis.

Sahin (2017) reported modified Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scores (mCHEOPS, range 1-10) scores graphically. At 1-hour post-surgery, the pain scores were significantly higher in the II-IH group, but this difference was not clinically relevant.

1.2 At 4 to 6 hours

Desai (2022) reported FLACC (range 0-10) pain scores at 4-hours post-surgery. In the II-IH group, the mean pain score was 0.31 ± 0.96 and in the caudal group 0.44 ± 1.01 (MD -0.13, 95% CI -0.52 to 0.26). This difference was not clinically relevant in favor of II-IH block.

Sahin (2017) reported mCHEOPS (range 1-10) scores graphically. At 4-hours post-surgery, the pain scores were significantly higher in the II-IH group. This difference was clinically relevant in favor of caudal block. Both scores were below 3.

Toker (2016) reported pain scores on the Children's and infants' postoperative pain scale (CHIPPS, range 0-10). At 6 hours post-surgery in the II-IH group, the mean pain score was 0.88 ± 1.27 and in the caudal group 1.00 ± 1.58 (MD -0.12, 95% CI -0.91 to 0.67). This difference was not clinically relevant in favor of II-IH block.

Varsha (2021) reported FLACC (range 0-10) pain scores graphically. At 6-hours post-surgery, no clinically relevant difference was found between the groups. The pain scores in both groups were close to 3.

1.3 At 24 hours

Caetano (2006) reported that all patients were pain free after 12 hours.

Sahin (2017) reported mCHEOPS (range 1-10) scores graphically. At 24-hours post-surgery, the pain scores were significantly higher in the II-IH group, but this difference was not clinically relevant. Both scores were relatively low (<2 on mCHEOPS).

Varsha (2021) reported FLACC (range 0-10) pain scores graphically. At 6-hours post-surgery, no clinically relevant difference was found between the groups. The pain scores in both groups were between 2 and 3.

2. Postoperative opioid consumption

2.1 In PACU

Somri (2002) reported the mean dose of fentanyl IV administered in the PACU. In the II-IH block group, five patients required fentanyl due to high pain scores, with a mean dose of 18.5 µg (range 5-25). In the caudal group, three patients 14.5 required fentanyl, with a dose of 14.5 µg (range 5-30). This difference is clinically relevant in favor of caudal block.

2.2 In 24 hours

None of the included studies reported the outcome 'postoperative opioid consumption in 24 hours'.

2.3 In total postoperative period

Sahin (2017) reported that none of the patients included in the study groups needed morphine post-surgery. **Desai (2022)** reported that there were no opioid related treatment requiring side-effects or block related complications in cases during the postoperative follow-up.

3. Complications

3.1 Epidural hematoma, nerve damage, infection

None of the included studies reported the complications 'epidural hematoma, nerve damage, and infection'.

4. Anxiety

None of the included studies reported the outcome 'anxiety'.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0 to 2 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to inadequate randomization and blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 6 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to inadequate randomization and blinding, -1); conflicting results (inconsistency, -1) and number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to inadequate randomization and blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to inadequate randomization and blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** could not be assessed, since none of the included studies reported this outcome measure.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in total** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to inadequate randomization and blinding, -1); number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** could not be assessed, since none of the included studies reported this outcome measure.

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** could not be assessed, since none of the included studies reported this outcome measure.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the (in)effectiveness of ilioinguinal block when compared with caudal analgesia in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	Ilioinguinal block + standard care
C:	Caudal analgesia (epidural nerve block) + standard care
O:	Postoperative pain Postoperative opioid consumption Complications Anxiety

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and adverse events as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24 hours and total
- Adverse events à epidural hematoma, nerve damage, infection

A priori, the working group did not define the outcome measure anxiety but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; $RD \ 0.10$). For standardized mean differences (SMD), 0.5 was considered clinically relevant.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23rd July, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 195 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Randomized controlled trial (RCT) or systematic review of RCTs
- Published ≥ 2000
- Conform PICO

Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

One systematic review and two additional RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Desai N, Chan E, El-Boghdadly K, Albrecht E. Caudal analgesia versus abdominal wall blocks for pediatric genitourinary surgery: systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2020 Nov;45(11):924-933. doi: 10.1136/rapm-2020-101726. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32928996.

Desai U, Sontakke AY. Assessment of Postoperative Analgesic Efficacy of Ilioinguinal-Iliohypogastric Block as Compared to Caudal Block in Children Undergoing Inguinal Herniotomy: A Randomised Clinical Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research.* 2022 Jul 1;16(7).

Varsha R, Desai SN, Mudakanagoudar MS, Annigeri VM. Comparison between caudal epidural and ultrasound-guided ilioinguinal-iliohypogastric block with bupivacaine and dexmedetomidine for postoperative analgesia following pediatric inguinal hernia surgeries: A prospective randomized, double-blind study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021 Jul-Sep;37(3):389-394. doi: 10.4103/joacp.JOACP_175_19. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34759549; PMCID: PMC8562458.

Continue wondkatheter infusie met lokaal anesthetica bij abdominale chirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van continue wondkatheter infusie met lokaal anesthetica bij zorg voor kinderen die een abdominale chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg een continue wondkatheterinfusie bij abdominale chirurgie als alternatief voor morfine of epiduraal, zeker indien er vanwege (relatieve) contra-indicaties bezwaren zijn voor morfine of epiduraal.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van continue wondkatheter infusie (CWI) met bupivacaine in vergelijking met morfine of epidurale analgesie (EA) bij kinderen die een chirurgische ingreep aan de buik ondergaan. Er zijn drie randomized controlled trials (RCT's) geïnccludeerd in de literatuursamenvatting. De operaties die de kinderen ondergingen waren laparotomieën met diverse indicaties.

De studies waren doorgaans klein en hadden methodologische beperkingen in interventie-/ controlegroep, randomisatie/allocatie en/of blinding. Hierdoor was er risico op vertekening van resultaten (risk of bias) en werd de optimale populatiegrootte (OIS) niet behaald door kleine aantallen. Daarom is de bewijskracht voor alle uitkomstmaten in meer of mindere mate afgewaardeerd. Bovendien werden in de geïnccludeerde studies verschillende meet- en rapportage methoden gebruikt voor de uitkomstmaten van interesse, of waren uitkomstmaten niet gerapporteerd. Derhalve zijn de resultaten vaak per studie beschreven.

Postoperatieve pijn en postoperatief opioïdengebruik waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. Er was geen data beschikbaar voor pijn gemeten op 0 uur, 6 uur of 24 uur na de laparotomieën. De bewijskracht was laag. Wel rapporteerden studies de gemiddelde pijnscore over de 72 uur follow-up periode. De bewijskracht is laag en toont dat er mogelijk geen verschil is in effect tussen de onderzochte groepen.

Er werd een mogelijk opioïdsparend effect gevonden in het voordeel van CWI met bupivacaine op 24 uur en totaal gebruik op 72 uur. Er werd hierbij een klinisch relevant verschil gevonden. Voor postoperatief opioïdengebruik op 0 uur was geen data beschikbaar.

De totale bewijskracht van deze literatuursamenvatting komt hiermee uit op laag.

Complicaties en angst waren gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Voor de complicaties misselijkheid, allergie, medicatie fout, hypotensie, en pruritus werd geen bewijs gevonden. Voor de complicaties wondinfecties, respiratoire depressie, postoperatieve ileus, blaaskatheterisatie en problemen met de katheter is de bewijskracht van de literatuur te laag (zeer lage GRADE) om een conclusie te kunnen trekken. Voor angst was geen data beschikbaar.

Samenvattend kan de literatuur onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Voor een epiduraal is technische expertise nodig wat deze techniek mogelijk minder toegankelijk maakt dan een CWI. In deze literatuur komt niet naar voren dat een CWI beter is dan een EA en deze beperkte literatuur toont eveneens niet aan dat het slechter is dan de standaard analgesie waar veel meer ervaring in is wat betreft efficiëntie en doelmatigheid. Voor bepaalde subgroepen zou een wondkatheter een goede keuze zijn zoals groepen waarbij er een (relatieve) contra-indicatie is voor epidurale anesthesie of waarbij er (relatieve) contra-indicaties voor het geven van opiaten is in verband met mogelijke nadelige effecten hiervan.

Bij de wondkatheter ten opzichte van een neuraxiale techniek zijn er mogelijk minder risico's op complicaties, met name bij kleinere kinderen, mede omdat de katheter onder zicht wordt geplaatst. Deze techniek kan ook worden toegepast wanneer er sprake is van contra-indicaties voor een epiduraal. Het is ook aannemelijk dat de eventuele complicaties door epiduraal (zoals bloeding of meningitis) meer gevolgen hebben dan bij de plaatsing van een wondkatheter. Er zijn bij de wondkatheter ook mogelijk minder bijwerkingen op het gebied van apneus, misselijkheid en obstipatie ten gevolge van minder opioïdebehoefte. Een nadeel bij het toepassen van de wondkatheter is luxatie of lekkage van de katheter, waardoor er kans is op onvoldoende pijnstilling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Goede pijnbestrijding na een laparotomie is uiteraard cruciaal voor ouders en kinderen. Hierbij is het belangrijk om de voor- en nadelen van de mogelijke technieken af te wegen en te bespreken met ouders en kind. CWI en EA worden beide gebruikt om patiënten na een operatie comfortabel te maken en daarbij de mogelijke bijwerkingen te beperken. Beide technieken worden bij kinderen slapend toegepast, dus wat dat betreft is er geen voorkeur voor de ene of andere techniek. Eventuele complicaties en het falen van de gekozen pijntechniek zal genoemd moeten worden ook al is dit niet vaak beschreven. Vele factoren zijn van invloed op de besluitvorming voor CWI: expertise van de anesthesioloog, gewicht en leeftijd van het kind, eerdere ervaringen met pijnbestrijding etc.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten met betrekking tot de materialen en lokaal anesthetica spelen geen significante rol in de implementatie. Morfine is iets goedkoper, omdat het een betaalbaar middel is en er geen epiduraalset nodig is. Dit zijn echter geen substantiële verschillen in kosten. Daarom zijn er met betrekking tot kosten geen bezwaren om CWI te implementeren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De wondkatheter wordt onder zicht geplaatst tijdens de ingreep waardoor het niet lastig te plaatsen is en daarbij de haalbaarheid van de interventie acceptabel is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het plaatsen van een wondkatheter is te overwegen, het is een relatief eenvoudige methode waarbij de kans op complicaties klein is. In de literatuur zijn er aanwijzingen dat deze techniek een vergelijkbare effectiviteit

heeft als de conventionele technieken. De patiëntenaantallen zijn klein wat een belangrijke beperkende factor is. Dit maakt dat de techniek te overwegen is met name als er contra-indicaties zijn voor de conventionele technieken of na conversie van een scopische techniek naar een open techniek zonder dat epidurale analgesie besproken is, aangezien er een katheter geplaatst wordt door de chirurg in een reeds bestaande wond.

Onderbouwing

Achtergrond

Pijnbestrijding door middel van een epiduraalkatheter of perifere zenuwkatheter wordt veelvuldig gebruikt in de kinderanesthesie. Ook wordt er vaak gebruik gemaakt van lokale infiltratie van het operatiegebied. Zou je door middel van het plaatsen van een continue wondkatheter ook een adequate pijnstilling verkrijgen zonder de bijwerkingen van een epiduraalkatheter of morfine bij kinderen die een abdominale chirurgische ingreep ondergaan?

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of CWI with bupivacaine on postoperative pain at PACU arrival/0 hours, 6 hours and 24 hours when compared with epidural or morphine in children undergoing laparotomy. <i>Source: -</i>
Low GRADE	CWI with bupivacaine may result in little to no difference in average postoperative pain within 72 hours when compared with epidural or opioid use in children undergoing laparotomy. <i>Source: Machoki, 2015; Popat, 2022</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of CWI with bupivacaine on postoperative opioid consumption at PACU arrival/0 hours when compared with epidural or morphine in children undergoing laparotomy. <i>Source: -</i>
Low GRADE	CWI with bupivacaine may result in a reduction in postoperative opioid consumption in 24 hours when compared with epidural or opioid use in children undergoing laparotomy. <i>Sources: Machoki, 2015; Popat, 2022</i>
Low GRADE	CWI with bupivacaine may result in a reduction in postoperative opioid consumption in the total postoperative period (72 hours) when compared with epidural or opioid use in children undergoing laparotomy. <i>Source: Hermansson, 2013; Machoki, 2015; Popat, 2022</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of CWI with bupivacaine on the complications wound infection and bladder retention when compared with epidural or opioid use in children undergoing laparotomy. <i>Sources: Machoki, 2015; Popat, 2022</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of CWI with bupivacaine on the complications respiratory depression, postoperative ileus and catheter malfunction when compared with epidural or opioid use in children undergoing laparotomy. <i>Source: Popat, 2022</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of CWI with bupivacaine on the complications PONV, allergy, medication error, hypotension, and pruritis when compared with epidural or morphine in children undergoing laparotomy. <i>Source: -</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of CWI with bupivacaine on anxiety when compared with epidural or morphine in children undergoing laparotomy. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Three RCTs were included in the analysis of the literature. As shown in Table 1, surgical procedures include laparotomy for various indications. The studies included different control groups: epidural, morphine and placebo with morphine. Anesthetic used in the continuous wound catheter infusion (CWI) groups was bupivacaine in all studies. Number of patients per arm varied from 14 to 18. The mean age of children in the studies varies from 2 to 4,5 years. The percentage of males was in most studies higher in both arms. All three studies had some concerns regarding risk of bias because randomization, allocation and/or blinding was unclear, incomplete or not performed.

Table 1: Descriptives of included studies.

Author, year	N (I/C), age, sex [%M]	Surgical procedure (indication)	Intervention	Control	Follow-up

Hermansson, 2013	17/15 Mean age (range): 3.4 (0.5–12.6)/ 2.8 (0.6–5.8) 41.2%/40%	laparotomy (enterostomy closure, open gastrostomy or ureteral reimplantation)	CWI bupivacaine group Bupivacaine wound infusion; 100 or 250 ml, administered at a rate of 1–2 ml/h, depending on the patient's weight.	Placebo with morphine group saline wound infusion; 100 or 250 ml, administered at a rate of 1–2 ml/h, depending on the patient's weight.	72h
Machoki, 2015	18/ 17 Mean age (SD): 4.5 (4)/ 4.4 (4.1) 72 %/ 59 %	laparotomy (various indications)	CWI bupivacaine group Sub-fascial continuous local anesthetic wound infusion (CLAWI) (0.2 % Bupivacaine) plus intravenous paracetamol and rescue intravenous morphine.	EPI group Epidural bupivacaine (EPI) plus paracetamol and rescue intravenous morphine for patients undergoing laparotomy	72h

Popat, 2022	16/14 Gestation, weeks, median (IQR): I: 38 (38–39) C: 38 (37–39) 63 %/ 64 %	laparotomy (congenital diaphragmatic hernia, malrotation/volvulus bowel atresia, other)	CWI bupivacaine group continuous infusion of bupivacaine (0.125%) after 4 hours from the surgery at the rate of 0.2 mg/kg/hour (0.16 mL/kg/hour) for 72 hours. + intravenous morphine infusion at the rate of 10 µg/kg/ hour or intravenous fentanyl infusion at the rate of 1 µg/kg/hour.	Morphine group no catheter inserted and no wound infusion intravenous morphine infusion at the rate of 10 µg/kg/ hour or intravenous fentanyl infusion at the rate of 1 µg/kg/hour	72h

CWI = Continuous Wound Catheter Infusion, C = control, EPI = epidural, I = intervention, SD = standard deviation

Results

1. Postoperative pain

Postoperative pain scores at PACU, 6 hours and 24 hours were not reported.

Two studies reported postoperative pain scores at other time points after laparotomy.

Machoki (2015) reported average postoperative pain scores measured at equal intervals up to 6 hourly with the Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC) pain scale. The scores were 2.4 (± 1.2) and 3.0 (± 1.2) in the intervention (n=18) and control group (n=17), respectively (MD -0.60, 95% CI -1.40 to 0.20). This difference is not clinically relevant.

Popat (2022) used the modified Pain Assessment Tool (mPAT, scale 0-20) to score the infant's level of discomfort. Median pain scores (IQR) did not differ between the two groups: 2 (1-3) in the intervention group (n=16) versus 2 (1-3) in the control group (n=14) (MD 0, 95% CI not estimable). In addition, the number of

patients with pain scores > 10 in the first 72 hours did also not differ between both groups: 3 (19%) patients in the intervention group versus 2 (14%) patients in the control group (RD 0.04, 95% CI -0.22 to 0.31).

2. Postoperative opioid use

2.1. Postoperative opioid consumption at PACU arrival/ 0 hours

Not reported.

2.2. Postoperative opioid consumption in 24 hours

Two studies reported on postoperative opioid use on postoperative day 1. The study by **Hermansson (2013)** reported on the requirement of doses of morphine (0.05 mg/kg) on the first postoperative day. Patients with bupivacaine infusions (n=17) had less need for morphine (1.3 ± 1.3 doses) compared to patients with saline infusions (n=15) (3.1 ± 2.5 doses) (MD -1.80, 95% CI -3.21 to -0.39). This difference is clinically relevant, in favor of CWI with bupivacaine.

Popat (2022) reported the morphine equivalent ($\mu\text{g/kg/hour}$) in median (IQR) on the first postoperative day: 11.17 (6.83–20.2) and 15.56 (10.41–22.08) in the intervention (n=16) and control group (n=14), respectively (MD -4.40). This difference is clinically relevant, in favor of CWI with bupivacaine.

2.3. Postoperative opioid consumption in total postoperative period

All three studies reported on the total morphine requirements in the total postoperative period. All studies used different reporting methods, which meant that the results could not be pooled, and the results are described per study. The study by **Hermansson (2013)** reported on the cumulative requirement of doses of morphine (0.05 mg/kg) over 72 hours. Cumulative doses were $1.71 (\pm 1.99)$ and $3.81 (\pm 3.15)$ in the intervention (n=17) and control group (n=15), respectively (MD -2.10, 95% CI -3.95 to -0.25). This difference is clinically relevant, in favor of CWI with bupivacaine.

In the study by **Machoki (2015)** the total morphine requirement over 72 hours was reported, which was $230 (\pm 100) \mu\text{g/kg}$ and $406 (\pm 200) \mu\text{g/kg}$ in the intervention (n=18) and control group (n=17), respectively (MD -176, 95% CI -281.70 to -70.30). This difference is clinically relevant, in favor of CWI with bupivacaine.

Popat (2022) reported cumulative morphine equivalent ($\mu\text{g/kg}$) in median (IQR). Cumulative equivalents were 431.5 (241–1174) and 771 (406–1010) in the intervention (n=16) and control group (n=14), respectively (MD -339.5). This difference is clinically relevant, in favor of CWI with bupivacaine.

3. Complications

3.1. Wound infection

Two studies reported results on wound complications. **Machoki (2015)** reported that although the number of participants in the CLAWI group with high-risk CDC wound class (contaminated/dirty) was 4 compared to 0 in the EPI group, no surgical site infections occurred in both groups (RD -0.00; 95% CI -0.10 to 0.10).

Popat (2022) defined wound infection as erythema of wound edges where the surgical team/ neonatologists started antibiotics, of which none occurred in the catheter group and 1 (7%) occurred in the opioid group (RD -0.07; 95% CI -0.24 to 0.10). This difference is not clinically relevant.

3.2. Respiratory depression

Popat (2022) reported there was no need for reintubation (if extubated) in either the intervention or control group (RD -0.00; 95% CI -0.12 to 0.12).

3.3. Postoperative ileus

Popat (2022) reported there was no occurrence of postoperative ileus in either the intervention or control group (RD -0.00; 95% CI -0.12 to 0.12).

3.4. Bladder retention

Two studies reported results on the need for bladder catheterization. **Machoki (2015)** did not present data on this outcome but reported that the requirement for catheterization was higher in the control group, and that, on average, among the participants who had urine catheter inserted peri-operatively in the intervention group, the urine catheter was removed 2 days earlier compared to the control group.

Popat (2022) reported a need for bladder retention in 4 (25%) patients in the intervention group versus 5 (36%) patients in the control group (RD -0.11; 95% CI -0.44 to 0.22). This difference is not clinically relevant.

3.5. Postoperative nausea and vomiting (PONV)

Not reported.

3.6. Allergy

Not reported.

3.7. Catheter malfunction

Popat (2022) reported there was no accidental removal of a catheter or excessive leakage in the catheter group.

3.8. Medication error

Not reported.

3.9. Hypotension

Not reported.

3.10 Pruritis

Not reported.

4. **Anxiety**

Not reported

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, since the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the **postoperative pain at PACU arrival/0 hours, 6 hours and 24 hours** could not be assessed as no evidence was available.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain within 72 hours** was downgraded by two levels to low because of study limitations in allocation or blinding (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding **postoperative opioid consumption at PACU arrival/ 0 hours** could not be assessed as no evidence was available.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by two levels to low because of study limitations in allocation or blinding (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in the total postoperative period (72 hours)** was downgraded by two levels to low because of study limitations in allocation or blinding (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the complications **wound infection, respiratory depression, postoperative ileus, bladder retention** and **catheter malfunction** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients and incidence of events (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the complications **PONV, allergy, medication error, hypotension, and pruritis** could not be assessed as no evidence was available.

The level of evidence regarding the **anxiety** could not be assessed as no evidence was available.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of Continuous Wound Catheter Infusion (CWI) compared to morphine or epidural in children undergoing an abdominal surgical procedure?

P:	Children undergoing an abdominal surgical procedure
I:	Continuous Wound Catheter Infusion + standard Care
C:	Epidural or morphine
O:	Postoperative pain Postoperative opioid use Complications Anxiety

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain and postoperative opioid use as critical outcome measures for decision making; and complications and anxiety as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à 24h and total, calculated to milligram morphine equivalent.
- Complications à wound infection, respiratory depression, postoperative ileus, bladder retention, postoperative nausea and vomiting (PONV), allergy, catheter malfunction (leakage or luxation), medication error, hypotension, pruritis.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% in dose (morphine equivalents) was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 2-6-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 194 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCT), observational studies
- Study population children undergoing abdominal surgery
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- > 10 patients per arm
- Studies published ≥ 2000

Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 11 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

Three RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Hermansson O, George M, Wester T, Christofferson R. Local delivery of bupivacaine in the wound reduces opioid requirements after intraabdominal surgery in children. *Pediatr Surg Int.* 2013 May;29(5):451-4. doi: 10.1007/s00383-013-3296-6. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23483343.

Machoki, M. S. and Millar, A. J. W. and Albetyn, H. and Cox, S. G. and Thomas, J. and Numanoglu, A. Local anesthetic wound

infusion versus standard analgesia in paediatric post-operative pain control. *Pediatric Surgery International*. 2015; 31 (11):1087-1097

Popat H, Angiti R, Jyoti J, Webb A, Barnes E, Halliday R, Badawi N, de Lima J, Spence K, Thomas G, Shun A. Continuous local anaesthetic wound infusion of bupivacaine for postoperative analgesia in neonates: a randomised control trial (CANWIN Study). *BMJ Paediatr Open*. 2022 Aug;6(1):e001586. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001586. PMID: 36053616; PMCID: PMC9438020.

Technieken bij orthopedische ingrepen (kinderen)

De module 'Technieken bij orthopedische ingrepen (kinderen)' bestaat uit de volgende submodules:

- Epidurale analgesie bij orthopedische ingrepen
- Lokaal anesthetica infiltratie bij orthopedische ingrepen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epidurale analgesie bij orthopedische ingrepen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van epidurale analgesie bij zorg voor kinderen die een orthopedische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg altijd een additionele locoregionale analgesie postoperatief bij kinderen na een orthopedische ingreep ter vervanging van intraveneuze toediening van opioïden of in het kader van multimodale analgesie.

Geef de voorkeur aan epidurale analgesie dan wel locoregionale blok op basis van:

- de locatie en grootte en zijde (enkel-/dubbelzijdig) van de ingreep
- de technische expertise van de kinderanesthesioloog
- de ervaring bij de acute pijn service.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de (in)effectiviteit van epidurale analgesie vergeleken met een locoregionaal blok of systemische analgesie bij kinderen die een orthopedische chirurgische ingreep ondergaan. Er werden een systematische review die acht RCT's beschreef en één individuele RCT geïnccludeerd. De acht RCT's vergeleken de epidurale analgesie met systemische analgesie bij scoliose chirurgie, de andere RCT vergeleek epidurale analgesie met een locoregionaal blok (continu popliteaal blok) bij voetchirurgie. Er werden geen studies gevonden die deze vergelijking onderzocht in de setting van andere orthopedische chirurgische ingrepen.

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en angst, postoperatieve opioïdeconsumptie en complicaties als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht zeer laag. Er is afgewaardeerd voor en zeer kleine steekproefaantallen. Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag. Het bewijs is te onzeker om een uitspraak te doen over het effect van epidurale analgesie vergeleken met een locoregionaal blok of systemische analgesie.

Voor de belangrijke uitkomstmaten was de bewijskracht ook zeer laag. Voor angst en postoperatieve opioïdeconsumptie werd geen bewijs gevonden. Voor complicaties werd afgewaardeerd vanwege kleine steekproefaantallen en de afwezigheid van events. Op basis van de belangrijke uitkomstmaten kunnen dus ook geen conclusies getrokken worden.

Samenvattend kan de literatuur onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert-opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Locoregionale complicaties hebben doorgaans minder consequenties dan complicaties die optreden rondom centrale epidurale analgesie.

Wanneer een ingreep dubbelzijdig wordt uitgevoerd, is er bij epidurale analgesie een lagere totale dosering nodig. Afhankelijk van de grootte van het kind kun je snel een toxische dosering lokaal anesthetica bereiken. Bij kleinere kinderen bereik je voor een dubbelzijdige ingreep met een lagere concentratie lokaal anestheticum mogelijk niet het gewenste effect.

De grootte van het gebied van de ingreep speelt mee in de overweging. Soms worden er ingrepen gecombineerd (bijv. enkel plus knie), waardoor je met één blok niet het gehele gebied van de ingreep kunt bereiken. In dat geval heeft het de voorkeur om te kiezen voor neuraxiale analgesie die het gehele gebied kan verdoven.

De anatomische locatie van de ingreep speelt een rol in de keuze voor anesthesie techniek. Als de ingreep hoog in het bekken moet plaats vinden, is een lokale techniek niet toereikend en zal er eerder gekozen worden voor epidurale analgesie.

Als een kind postoperatief nabeademd wordt op de kind-IC en/of wanneer er postoperatief een hoog opioïdegebruik wordt verwacht, kan de voorkeur worden gegeven aan locoregionale technieken vanwege het opioïde sparende effect.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Epiduraal en locoregionaal blok worden in principe geplaatst onder algehele anesthesie, bij sommige ingrepen door de chirurg. Bij coöperatieve adolescenten kan een epiduraal plaatsen zonder algehele anesthesie overwogen worden. Bij plaatsing van een epiduraalkatheter wordt ook een blaaskatheter geplaatst. Dit kan vervelend gevonden worden door de patiënt.

De complicaties zoals gedefinieerd in de uitkomstmaten zijn zeldzaam, maar kunnen niet uitgesloten worden. Orthopedische ingrepen bij kinderen worden veelal uitgevoerd op ledematen met aanlegstoornis. Hierbij is de vraag of afwijkende neurologische anatomie de kans op blokfalen vergroot (Neice, 2006). Bij een ingreep die geschikt is voor lokale infiltratie is het in dat geval zinvol om beide opties goed met patiënt/ouders te bespreken zodat zij hier zelf kunnen mee beslissen.

Kosten (middelenbeslag)

Ten aanzien van kosten en/of middelenbeslag zal een perifere zenuwblokkade iets meer kosten met zich meebrengen aangezien er behoefte is aan echografie en specifieke materialen voor de zenuwblokkade. Medicatiekosten kunnen worden weggestreept aangezien voor beide methoden een vergelijkbare hoeveelheid van dezelfde medicatie zal worden gebruikt.

Gezien het minimale verschil in kosten is dit geen belangrijke factor om mee te wegen in de beslissing voor een van beide vormen van pijnstilling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De in de literatuur onderzochte interventies zijn aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen morele of ethische bezwaren.

Het inbrengen van een epiduraalkatheter wordt met name uitgevoerd door ervaren (kinder)anesthesiologen. Het lijkt minder te worden toegepast in algemene ziekenhuizen, wat vooral te maken heeft met de lokale expertise.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de locatie, grootte en zijde van de ingreep kan de voorkeur worden gegeven aan epidurale analgesie of een locoregionaal blok. Bij een hoog verwacht postoperatief opioïdegebruik, zoals na scoliose ingrepen, heeft het de voorkeur om te kiezen voor opioïdsparende technieken. Aanvullend moet de ervaring van de anesthesioloog worden meegenomen in de keuze tussen de technieken. In het geval van scoliose ingrepen (dorsale spondylodese) wordt de epiduraal katheter vaak peroperatief door de chirurg ingebracht.

Onderbouwing

Achtergrond

Het gebruik van epidurale analgesie bij kinderen voor postoperatieve pijnstilling na orthopedische ingrepen gebeurt nu grotendeels op geleide van de voorkeur van de anesthesioloog. Orthopedische ingrepen behoren tot de pijnlijkste ingrepen en het geeft een risico op chronificatie van postoperatieve pijn. Daardoor is het des te belangrijker om optimale acute pijnbestrijding te geven. Het is onduidelijk of de epidurale analgesie voor orthopedische ingrepen van meerwaarde is.

In deze module richten we ons op grote orthopedische ingrepen, waarbij zowel epidurale analgesie als een locoregionaal blok of systemische analgesie overwogen zou kunnen worden. Het gaat om ingrepen zoals wervelkolom chirurgie en grote ingrepen (geen biopt) aan de onderste extremiteiten of ingrepen aan de onderste extremiteiten aan twee kanten tegelijk.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia compared with a locoregional block or systemic analgesia on postoperative pain at 0 hours in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Dadure, 2006; Guay, 2019</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia compared with a locoregional block or systemic analgesia on postoperative pain at 6 hours in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Dadure, 2006; Guay, 2019</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia compared with a locoregional block or systemic analgesia on postoperative pain at 24 hours in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Dadure, 2006; Guay, 2019</i>
No GRADE	No evidence was found for the effect of epidural analgesia compared with a locoregional block or systemic analgesia on anxiety in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: -</i>

No GRADE	No evidence was found for the effect of epidural analgesia compared with a locoregional block or systemic analgesia on postoperative opioid consumption in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of epidural analgesia compared with a locoregional block or systemic analgesia on complications in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Dadure, 2006</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Guay (2019) described a Cochrane systematic review and meta-analysis comparing postoperative epidural analgesia (n=187) with systemic analgesia (n=199) in children undergoing thoraco-lumbar spine surgery. Databases were searched up to November 2018. The eight relevant RCTs were included in the current literature summary.

Dadure (2006) reported an RCT comparing a continuous epidural block (n= 27) with a locoregional block (continuous popliteal nerve blocks; n= 25) in children undergoing major podiatric surgery.

Table 1: Descriptives of included studies.

Author, year	Intervention	Control	Surgery	Population
Systematic review Guay, 2017				
Blumenthal, 2005	Continuous double epidural catheter technique (n = 15);	Continuous IV morphine (n = 15)	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	ASA 1–3, aged 10–30 years (mean age 17 years), body weight 30–90 kg, body height 130–180 cm, no participant had iliac crest bone harvest
Blumenthal, 2006	Continuous double epidural catheter technique (n = 15);	Continuous IV morphine (n = 15)	anterior correction for idiopathic scoliosis	1–3, aged 11–17 years (mean age 14 years), body weight 30–90 kg, body height 130–180 cm, thoracic idiopathic scoliosis scheduled

Cakar Turhan 2011	preoperative segmental epidural analgesia (single injection) plus wound infiltration plus IV PCA with morphine (n = 15)	IV PCA with morphine (n = 15)	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	Adolescents with idiopathic scoliosis
Cassady 2000	epidural analgesia (n = 17); catheters for continuous infusions at the end of surgery	IV PCA with morphine (n = 16)	elective posterior spinal fusion	ASA 1 or 2, aged 11–18 years with idiopathic scoliosis
Ezhevskaya 2012a	epidural analgesia (n = 70) additional loading doses administered at two thoracic levels before the surgery	IV PCA with opioids (n = 65)	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	Aged 12–25 years with idiopathic scoliosis
Gauger 2009	patient-controlled epidural analgesia PCEA (n = 19); catheters for continuous infusions at the end of surgery	IV patient-controlled analgesia (IV-PCA) (n = 19)	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	ASA 1 or 2, aged 8–18 years
Klatt 2013	IV patient-controlled analgesia with hydromorphone: single catheter epidural analgesia (n = 21) or double catheter technique (n = 18)	IV analgesia (n = 21); catheters for continuous infusions at the end of surgery	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	Aged 10–21 years; body weight 30–90 kg
Ozturk Mamik 2011	epidural analgesia, (n = 15); catheters for continuous infusions at the end of surgery	IV patient-controlled analgesia with morphine (n = 15)	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	Adolescents with idiopathic scoliosis
Individual study				
Dadure, 2006	continuous epidural block	continuous popliteal nerve blocks	Major Podiatric Surgery	Children, 1-12 yrs

Results

1. Postoperative pain

Epidural analgesia vs. locoregional block

Dadure (2006) reported the outcome postoperative pain. Children and Infants Postoperative Pain Score (CHIPPS, minimum score 4, maximum score 13) was used for patients between 1 and 6 years old and a visual analog scale (VAS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain) was used to measure postoperative pain in children between 7 and 15 years old.

1.1 Postoperative pain at 0 hours

No information was provided about pain intensity at 0 hours.

Children aged 1-6 years

At 1 hour, the median pain score was 4 [95% CI 0 – 8] in the intervention group and 3 [0 – 3.8] in the control group. The difference is 1, a clinically relevant difference in favor of the control group.

Children aged 7-15 years

At 1 hour, , the median pain score was 0 [95% CI 0 – 5] in the intervention group and 0 [0 – 3] in the control group. There was no median difference between groups.

1.2 Postoperative pain at 6 hours

Children aged 1-6 years

At 6 hours, the median pain was 0 in both groups. No confidence interval can be read from the chart.

Children aged 7-15 years

At 6 hours, the median pain was 0 [0 – 1] in both groups.

1.3 Postoperative pain at 24 hours

Children aged 1-6 years

At 24 hours, the median pain score was 0 [0 - 3] in the intervention group and 3 [0 – 3.2] in the control group. This is a clinically relevant difference, in favor of the intervention group.

Children aged 7-15 years

At 24 hours, the median pain score was 3.8 [0 - 4] in the intervention group and 0 [0 – 1.8] in the control group. This is a clinically relevant difference, in favor of the control group.

Epidural analgesia vs. systemic analgesia

1.1 Postoperative pain at 0 hours

No information was provided about pain intensity at 0 hours.

1.2 Postoperative pain at 6 hours

For three studies, the pain scores at 6 hours were provided (Blumenthal, 2005; Blumenthal, 2006; Cassady, 2000).

Mean differences (MDs) were -1.50 [95% CI -2.32 to -0.68], -1.18 [-1.88 to -0.48] and 0.31 [-1.58 to 2.20] respectively. The first two indicate a clinically relevant difference in favor of the intervention group, whereas the third result indicates no difference between groups.

1.3 Postoperative pain at 24 hours

For five studies, the pain scores at 20-32 hours were provided (Blumenthal, 2005; Blumenthal, 2006; Cassady, 2000).

Study	MD [95% CI]	Clinically relevant difference?	In favor of?
Blumenthal, 2005	-1.57 [-2.26 to -0.88]	Yes	Intervention group
Blumenthal, 2006	-1.37 [-2.09 to -0.65]	Yes	Intervention group
Cassady, 2000	-0.38 [-2.77 to 2.01]	No	n.a.
Klatt, 2013	-0.80 [-2.50 to 0.90]	No	n.a.
Klatt, 2013	0.11 [-1.60 to 1.82]	No	n.a.

Results of Blumenthal 2005 and 2006 were clinically relevant in favor of the intervention group. Other results did not reach the threshold of clinical relevance.

2. Anxiety

None of the studies reported anxiety scores.

3. Opioid consumption

None of the studies reported anxiety scores.

4. Complications

Epidural analgesia vs. locoregional block

Dadure (2006) reported that none of the patients in the control group experienced regional block failure. Other complications as defined beforehand, were not reported.

The authors did however report the occurrence of the following complications. The risk ratio [95% CI] of postoperative nausea or vomiting was 3.40 [1.07 to 10.77], pruritus 0.62 [0.11 to 3.39], urine retention 8.33 [1.14 to 61.15] and infusion discontinuation related to technical problems 2.78 [0.62 to 12.51]. When using a threshold for clinical relevance of 25% (RR <0.8 or >1.25), all four outcomes show a clinically relevant difference. The difference in the occurrence of pruritus is in favor of the intervention group and the other three differences are in favor of the control group.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, since the included study was an RCT.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0 hours** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients and indirect evidence (different FU moment; indirectness, imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by

three levels to very low because of a low number of included patients (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** could not be graded as no studies reporting the outcome were found.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption** could not be graded as no studies reporting the outcome were found.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients and no events (imprecision, -3).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of local surgical site infiltration versus locoregional block in children undergoing an orthopedic surgical procedure?

P:	Children undergoing an orthopedic surgical procedure
I:	Epidural analgesia (intra and/or postoperative)
C:	1) Regional block (single dose intraoperative – catheter or single shot) 2) Morphine (intra and/or postoperative)
O:	Postoperative pain, anxiety, postoperative opioid consumption, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and anxiety, postoperative opioid consumption, complications and length of stay as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24h and total
- Complications à Toxicity of local anesthetics, regional block failure, nerve damage, infection

A priori, the working group did not define the outcome measures 'anxiety' but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 25% was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 9-10-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 250 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Observational study, RCT, systematic review
- Comparing epidural analgesia with regional block or morphine (i.v. postoperative)
- Study population: children undergoing an orthopedic surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published $\geq$ 2000.

Initially, 65 publications were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 63 publications were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two publications were included.

Results

One systematic review describing eight RCTs and one individual RCT were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Dadure C, Bringuier S, Nicolas F, Bromilow L, Raux O, Rochette A, Capdevila X. Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major podiatric surgery in children: a prospective, comparative randomized study. *Anesth Analg.* 2006 Mar;102(3):744-9. doi: 10.1213/01.ane.0000195439.54650.dc. PMID: 16492822.

Guay J, Suresh S, Kopp S, Johnson RL. Postoperative epidural analgesia versus systemic analgesia for thoraco-lumbar spine surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 16;1(1):CD012819. doi: 10.1002/14651858.CD012819.pub2. PMID: 30650189; PMCID: PMC6360928.

Neice AE, Stubblefield EE, Woodworth GE, Aziz MF. Peripheral nerve block in patients with Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a case series. *J Clin Anesth.* 2016 Sep;33:26-30. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.01.005. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27555128.

Lokaal anesthetica infiltratie bij orthopedische ingrepen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lokaal anesthetica infiltratie in de wond bij zorg voor kinderen die een orthopedische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg lokale wondinfiltratie in plaats van een perifere zenuwblokkade bij kleine orthopedische ingrepen met weinig te verwachten postoperatieve pijn waarbij volstaan kan worden met een klein (veilig) volume van lokaal anesthetica.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de (in)effectiviteit van lokale wondinfiltratie vergeleken met een locoregionaal blok bij kinderen die een orthopedische chirurgische ingreep ondergaan. Er is één RCT geïnccludeerd. In deze studie werd gekeken naar de effectiviteit van een single shot perifeer zenuwblok (PNB) vergeleken met lokale wondinfiltratie (LSI) bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergingen aan de voet/enkelpees. Het betrof een kleine studie waarbij de patiënten waren gerandomiseerd over twee groepen en in twee aparte leeftijdscategorieën (0-6 jaar en 7-15 jaar).

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en angst, postoperatieve opioïdeconsumptie, complicaties en verblijfsduur in het ziekenhuis als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht zeer laag. Er is afgewaardeerd voor en zeer kleine steekproefaantallen. Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag. Het bewijs is te onzeker om een uitspraak te doen over het effect van lokale wondinfiltratie vergeleken met een locoregionaal blok.

Voor de belangrijke uitkomstmaten was de bewijskracht ook zeer laag. Voor angst en postoperatieve opioïdeconsumptie werd geen bewijs gevonden. Voor complicaties en verblijfsduur in het ziekenhuis werd afgewaardeerd vanwege kleine steekproefaantallen en de afwezigheid van events. Op basis van de belangrijke uitkomstmaten kunnen dus ook geen conclusies getrokken worden.

Samenvattend kan de literatuur onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert-opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Complicaties welke in genoemde (laag-kwaliteit) studie niet zijn meegenomen zijn onder andere het risico op zenuwschade door perifere zenuwblokkade, blokfalen en/of toxiciteit van lokaal anesthetica (bij beide vormen van pijnstilling).

Uit andere literatuur weten we dat de kans op permanente zenuwschade door een perifeer zenuwblok bij kinderen geschat wordt op kleiner dan 0,4 per 10.000 procedures; ook onder anesthesie (Walker, 2018). De kans op voorbijgaande neurologische schade is circa 2,4 per 10.000 procedures. Van lokaal infiltratie valt geen zenuwschade te verwachten.

Voor beide methoden geldt dat het risico op toxiciteit door lokaal anesthetica bij inachtneming van veilige maximale doseringen zeer klein is. Bij (hele) kleine kinderen moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van verhoogde gevoeligheid voor toxiciteit; zeker bij infiltratie in een open wondbed met risico

op meer intravasale opname van lokaal anesthetica.

De kans op blokfalen bij een perifere zenuwblokkade (met katheter) is in eerdere literatuur geschat op circa 4% (Walker, 2018). Voor lokaal infiltratie zonder katheter lijkt blokfalen niet aan de orde; maar deze methode is voornamelijk geschikt voor kleine ingrepen met een beperkt wond- en operatiegebied.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Gezien de lage complicatiekans van beide pijnstillingsmethodes hoeven complicaties zoals zenuwschade en toxiciteit niet expliciet besproken te worden met ouders en/of patiënt. Bij patiënten met bekende aanlegstoornissen of afwijkende anatomie van de perifere zenuwen of patiënten met een bindweefselstoornis kan de kans op blokfalen bij een perifere zenuwblokkade toenemen (Neice, 2006). Bij een ingreep die geschikt is voor lokale infiltratie is het in dat geval zinvol om beide opties goed met patiënt/ouders te bespreken zodat zij hier zelf kunnen mee beslissen. Bij adolescenten kan een blok onder lichte (of zonder) sedatie worden overwogen, afhankelijk van de coöperatie van het kind en de inschatting van anesthesioloog en ouders/kind.

Kosten (middelenbeslag)

Ten aanzien van kosten en/of middelenbeslag zal een perifere zenuwblokkade iets meer kosten met zich meebrengen aangezien er behoefte is aan echografie en specifieke materialen voor de zenuwblokkade. Medicatiekosten kunnen worden weggestreept aangezien voor beide methoden een vergelijkbare hoeveelheid van dezelfde medicatie zal worden gebruikt. Gezien het minimale verschil in kosten is dit geen belangrijke factor om mee te wegen in de beslissing voor een van beide vormen van pijnstilling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Vanwege de laagdrempelige toepasbaarheid van lokale wondinfiltratie zal er geen belemmering zijn voor de implementatie. Perifere zenuwblokkades worden tegenwoordig breed toegepast in de anesthesiologische praktijk, zeker gezien het gebruik van echo wordt ingezet bij de toepassing van de zenuwblokkade. Beide technieken zijn daarom haalbaar en worden aanvaard in de praktijk.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is sprake van een lage bewijskracht in de literatuur voor de onderbouwing van de gestelde vraag, namelijk of lokale wondinfiltratie een goed alternatief is voor een perifere zenuwblokkade bij (kleine) orthopedische ingrepen.

Vanuit de praktijk en onderbouwd door expert opinion wordt het complicatierisico van lokale wondinfiltratie als laag ingeschat (ditzelfde geldt overigens ook voor perifere zenuwblokkade). De tijdswinst van een wondinfiltratie ten opzichte van een perifeer zenuwblok wordt gezien als een voordeel. Er dient echter, zeker bij orthopedische ingrepen, rekening mee gehouden te worden met het feit dat lokale wondinfiltratie voornamelijk effectief is voor het goed verdoven van wond en wekedelen, maar minder effectief voor de pijn van het bot. Dit in combinatie met een verhoogd risico op toxiciteit bij een hoog volume van lokaal anesthetica (zeker in hele jonge kinderen) maakt deze methode minder geschikt bij grotere orthopedische correcties van extremiteiten.

Een ander voordeel van lokaal infiltratie boven een perifeer zenuwblok is er geen specifieke voor kinderen geschikte materialen voor aanwezig hoeven te zijn, waardoor deze methode ook in een laag complexe setting makkelijk kan worden toegepast.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij orthopedische ingrepen wordt frequent gebruik gemaakt van locoregionale technieken ten behoeve van de pijnbestrijding postoperatief. Deze vorm van pijnbestrijding heeft echter ook nadelen zoals extra anesthesietijd en risico op complicaties zoals bloedingen en zenuwbeschadiging. Daarnaast is niet voor elke ingreep een langdurige verdoving noodzakelijk of zelfs wenselijk. Praktisch gezien kunnen kinderen ook hinder ondervinden van een langdurig blok zoals niet kunnen belasten of spierzwakte bij gebruik van de verdoofde ledematen.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of local wound infiltration on postoperative pain at 0 hours compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Wejjakul, 2022</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of local wound infiltration on postoperative pain at 6 hours compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Wejjakul, 2022</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of local wound infiltration on postoperative pain at 24 hours compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Wejjakul, 2022</i>
No GRADE	No evidence was found for the effect of local wound infiltration on anxiety compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: -</i>
No GRADE	No evidence was found for the effect of local wound infiltration on postoperative opioid consumption compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of local wound infiltration on complications compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Wejjakul, 2022</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of local wound infiltration on length of stay compared with a locoregional block in children undergoing orthopedic surgery. <i>Source: Wejjakul, 2022</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Wejjakul (2022) conducted a randomized trial in which pediatric patients, aged 1 to 15 years old, scheduled for foot and ankle tendon surgery were enrolled from August 2018 to February 2020. Patients were randomly assigned to local surgical site infiltration (LSI, n=20) or peripheral nerve block (PNB, n=20). The randomization was stratified by age group (1-6 years and 7-15 years).

The LSI group consisted of 10 patients aged 1-6 years (6 male/4 female, mean age 3.6 years) and 10 patients aged 7-15 years (6 male/4 female, mean age 10.4 years). The PNB group consisted of 11 patients aged 1-6 years (6 male/5 female, mean age 3.5 years) and 9 patients aged 7-15 years (3 male/6 female, mean age 9.2 years).

Reported outcomes were postoperative pain, opioid consumption, complications and length of stay. Risk of bias was assessed as low.

Results

1. Postoperative pain

Wejjakul (2022) reported the outcome postoperative pain. The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS, minimum score 4, maximum score 13) was used for patients between 1 and 6 years old and a numeric rating scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain) was used to measure postoperative pain in children between 7 and 15 years old.

1.1 Postoperative pain at 0 hours

Children aged 1-6 years

At 0 hours, the mean pain score was 4.1 (SD 0.3) in the LSI group and 4.1 (SD 0.3) in the PNB group. The MD of 0 (95% CI -0.3 to 0.3) is not clinically relevant.

Children aged 7-15 years

At 0 hours, the mean pain score was 0.3 (SD 0.9) in the LSI group and 0 (SD 0) in the PNB group. The MD of 0.3 (95% CI -0.4 to 1.0) is not clinically relevant.

1.2 Postoperative pain at 6 hours

Children aged 1-6 years

At 6 hours, the mean pain score was 4.1 (SD 0.3) in the LSI group and 4.1 (SD 0.3) in the PNB group. The MD of 0 (95% CI -0.3 to 0.3) is not clinically relevant.

Children aged 7-15 years

At 6 hours, the mean pain score was 2.4 (SD 3.4) in the LSI group and 0.4 (SD 0.9) in the PNB group. The MD of 2 (95% CI -0.5 to 4.4) is clinically relevant in favor of the PNB group.

1.3 Postoperative pain at 24 hours

Children aged 1-6 years

At 24 hours, the mean pain score was 4 (SD 0) in the LSI group and 4.1 (SD 0.3) in the PNB group. The MD of -0.1 (95% CI -0.3 to 0.1) is not clinically relevant.

Children aged 7-15 years

At 24 hours, the mean pain score was 0 (SD 0) in the LSI group and 0 (SD 0) in the PNB group. The MD of 0 is not clinically relevant.

2. Anxiety

Wejjakul (2022) did not report the outcome anxiety.

3. Opioid consumption

Wejjakul (2022) reported the outcome opioid consumption but only presented the mean number of morphine dosages in a graph. No information was given on the actual dosages in mg/kg per group and therefore the clinical relevance could not be determined.

4. Complications

Wejjakul (2022) recorded complications such as nausea, vomiting, pruritus, hypotension and skin infection. No complications were reported in any group.

5. Length of stay

Wejjakul (2022) reported how many days patients were admitted to the hospital. For children aged 1-6 years, the average was 4 days (SD 0) in the LSI group and 3.8 days (SD 0.4) in the PNB group. The MD of 0.2 (95% CI not estimable) is not clinically relevant. For patients aged 7-15 years, the average was 4 days (SD 0) in both groups.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, since the included study was an RCT.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0 hours** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** could not be graded as no studies reporting the outcome were found.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption** could not be graded as no studies reporting the outcome were found.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by three levels to very low because of a low number of included patients and no events (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by three levels because of a low number of included patients (imprecision, -3).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of local surgical site infiltration versus locoregional block in children undergoing an orthopedic surgical procedure?

P: Children undergoing an orthopedic surgical procedure

I: Local surgical site infiltration + standard care

C: Locoregional block + standard care

O: Postoperative pain, anxiety, postoperative opioid consumption, complications, length of stay

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and anxiety, postoperative opioid consumption, complications and length of stay as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24h and total
- Complications à toxicity of local anesthetics, regional block failure, nerve damage, infection

A priori, the working group did not define the outcome measures 'anxiety' but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 10

mg was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 19 May 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 416 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- RCT or systematic review
- Comparing local surgical site infiltration with a locoregional block
- Study population: children undergoing an orthopedic surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published ≥ 2000 .

Initially, 18 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 17 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Neice AE, Stubblefield EE, Woodworth GE, Aziz MF. Peripheral nerve block in patients with Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a case series. J Clin Anesth. 2016 Sep;33:26-30. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.01.005. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27555128.

Walker BJ, Long JB, Sathyamoorthy M, Birstler J, Wolf C, Bosenberg AT, Flack SH, Krane EJ, Sethna NF, Suresh S, Taenzer AH, Polaner DM, Martin L, Anderson C, Sunder R, Adams T, Martin L, Pankovich M, Sawardekar A, Birmingham P, Marcelino R, Ramarmurthi RJ, Szmuk P, Ungar GK, Lozano S, Boretsky K, Jain R, Matuszczak M, Petersen TR, Dillow J, Power R, Nguyen K, Lee BH, Chan L, Pineda J, Hutchins J, Mendoza K, Spisak K, Shah A, DelPizzo K, Dong N, Yalamanchili V, Venable C, Williams CA, Chaudahari R, Ohkawa S, Usljebrka H, Bhalla T, Vanzillotta PP, Apiliogullari S, Franklin AD, Ando A, Pestieu SR, Wright C, Rosenbloom J, Anderson T; Pediatric Regional Anesthesia Network Investigators. Complications in Pediatric Regional Anesthesia: An Analysis of More than 100,000 Blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network. Anesthesiology. 2018 Oct;129(4):721-732. doi: 10.1097/ALN.0000000000002372. PMID: 30074928.

Wejjakul W, Tangwiwat S, Pangthipumpai P, Halilamien P, Eamsobhana P. Does ultrasound-guided popliteal-sciatic nerve block have superior pain control in pediatric foot and ankle surgery? A randomized control trial. J Orthop Sci. 2022 Jul;27(4):844-849. doi: 10.1016/j.jos.2021.04.007. Epub 2021 May 26. PMID: 34052081.

Medicamenteuze interventies (kinderen)

De module 'Medicamenteuze interventies (kinderen)' bestaat uit de volgende submodules:

- Paracetamol
- NSAIDs
- Tramadol
- Opioïden
- Oxycodone
- Ketamine
- Clonidine
- Clonidine als additivum aan lokaal anestheticum
- Gabapentine
- Methadon
- Lidocaïne
- COX-2 remmers
- Metamizol

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Paracetamol bij postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Uitgangsvraag

Paracetamol bij postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Aanbeveling

Paracetamol is een veilig en effectief analgeticum bij lichte pijn dat gebruikt kan worden vanaf de leeftijd van 28 weken postconceptie.

De intraveneuze toediening in de peri-operatieve periode verdient de voorkeur boven rectale, en laatst genoemde boven orale toediening, met name als snelle inwerking is gewenst of rectale toediening niet mogelijk is.

De doseringen van paracetamol bij kinderen dienen te worden aangepast bij slechte algemene conditie, lever- en nierfunctiestoornissen, myopathie, bij gebruik van medicatie met dezelfde 'pathway' en bij gebruik langer dan drie dagen.

Onderbouwing

Achtergrond

Over het algemeen zal bij de behandeling van pijn, onafhankelijk van de herkomst, overgegaan worden op het toedienen van paracetamol bij lichte tot matige pijn. Bij matige pijn zal hier, indien er geen contra-indicatie voor bestaat, een NSAID aan worden toegevoegd. Bij contra-indicaties voor NSAID's, zoals maagklachten, stollingsstoornissen, ernstig astma, nier- of leverfalen, zal men overgaan op het behandelen van de pijn met een zwak werkend opiaat.

Bij ernstige pijn zal men dan overgaan op een sterk werkend opiaat of naast de paracetamol en NSAID een sterk werkend opiaat toevoegen, waarbij over morfine het meest bekend is bij kinderen in de literatuur. Het op- en afbouwen van de medicamenteuze behandeling zal op geleide van de pijnscores dienen te gebeuren.

Conclusies / Summary of Findings

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 (langer dan drie dagen). <i>Bronnen (A1: Arana et al., 2001; A2: Anderson, 1995, 1997, 1998, 1999, 2000, 2008 en 2009; Van Lingen et al., 1999a en 1999b; Birmingham et al., 1997 en 2001)</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de dosering van paracetamol ook aangepast dient te worden aan bijkomende factoren, zoals: slechte algemene conditie, lever- en nierfunctie stoornissen, myopathie en bij gebruik van medicatie met dezelfde 'pathway'. <i>Bronnen (C Rivera-Penera, 1997; Routledge et al., 1998; Morton, 1999b; Kozer et al., 2006; Ceelie et al., 2011b)</i>
Niveau 3	De intraveneuze toediening in de peri-operatieve periode verdient de voorkeur boven rectale en rectale boven orale toediening. De keuze is met name afhankelijk van de inwerkingsduur, de bruikbare toedieningsweg en de kans op postoperatieve misselijkheid en braken. <i>Bronnen (B Van der Marel et al., 2001; Prins et al., 2008)</i>
Niveau 3	Paracetamol lijkt bij het gebruik op jonge leeftijd geen verhoogd risico te geven op het ontstaan van astma op latere leeftijd. <i>Bronnen (C Baesly et al., 2008; Lowe et al., 2010)</i>

Samenvatting literatuur

Voor het bestrijden van lichte pijn kan men gebruik maken van paracetamol (acetaminophen). Ook kan paracetamol gebruikt worden als additivum bij ernstige pijn (zie hoofdstuk 6.9).

Paracetamol werd al meer dan honderd jaar geleden voor het eerst in de literatuur beschreven door Von Mering in 1893 en is het meest toegepaste analgeticum bij kinderen, zowel in de thuissituatie als in het ziekenhuis (Anderson, 1998).

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. Het werkingsmechanisme van paracetamol is ook heden ten dage nog niet geheel duidelijk. Recent verscheen een artikel van Anderson, (2008) waarin het werkingsmechanisme wordt geanalyseerd, met een centraal analgetisch effect door activering van serotonerge paden en een mogelijk effect door indirecte activatie van cannaboid CB1 receptoren.

Anderson et al., (1995, 1997, 1999 en 2000) verrichten ook veel werk om duidelijkheid te scheppen in de juiste dosering en het doseringsinterval van paracetamol. De eerste dosis is tweemaal zo hoog als de vervolgdoses, zowel bij orale als rectale toediening (Arana et al., 2001; Birmingham et al., 1997 en 2001). De inwerkingsduur na orale toediening bedraagt 30 min tot één uur en na rectale toediening één tot drie uur. De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 90 tot 100 mg/kg/24 uur, aangepast voor prematuren, neonaten, maar ook bij zieke kinderen en medicatiegebruik met dezelfde pathway (doseringsschema).

Indien doseringen drie dagen postoperatief worden gegeven, zijn er geen aanwijzingen voor accumulatie leidend tot supra-therapeutische doseringen. Na deze periode van drie dagen en bij langdurig gebruik, wordt de dagdosering aangepast tot 75/mg/kg/24 uur (Riviera-Penera, 1997; Hahn et al., 2000).

Van Lingen et al., (1999a en 1999b) publiceerden een aantal artikelen over rectale doseringen van paracetamol bij prematuren en neonaten. De farmacokinetiek en -dynamiek van rectaal paracetamol verschilt essentieel van die bij oudere kinderen. De rectale absorptie verloopt trager dan orale en varieert met de leeftijd. De biologische beschikbaarheid is hoger bij jonge kinderen. De klaring van paracetamol in de jongste leeftijdsgroep verloopt trager, waardoor bij herhaalde 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 (Arana; Lin et al., 1997).

Enkele jaren geleden kwam ook paracetamol intraveneus (perfalgan) beschikbaar voor kinderen. Perfalgan geeft een snelle inwerking van vijf tot tien minuten en daarmee een hoge effectiviteit. Het moet toegediend worden over een duur van 15 minuten.

In een Cochrane review waarbij zowel studies bij volwassenen als kinderen werden geïnccludeerd, werd voor een eenmalige dosis paracetamol intraveneus een NNT van 4.0 gevonden (95% confidence interval 3.5-4.8) over de eerste vier uur, na zes uur was het effect lager (Tzortzopoulou et al., 2011).

Diverse dosering regimes zijn beschreven, waarbij Autret et al., (1993) en Allegaert et al., (2004) doseringen aanbevelen van 30 mg/kg/dag bij kinderen tot de leeftijd van tien dagen. De ratio van deze leeftijdsgrens is onbekend (Bartocci et al., 2007; Anderson et al., 2009). Anderson et al., (2005) verrichten een farmacokinetische analyse van zeven studies bij kinderen van 27 weken postconceptie tot 14 jaar. Onder de leeftijd van één jaar is de klaring van perfalgan verminderd en zal de dosering moeten worden aangepast.

In een prospectieve gerandomiseerde dubbelblind studie van 71 kinderen van 36 weken (minimaal gewicht: 1500 gram) tot één jaar werd na grote niet-cardiale chirurgie, continu morfine intraveneus (leeftijd: nul tot tien dagen: 2.5 mcg/kg/uur en elf dagen tot één jaar: 5 mcg/kg/uur) vergeleken met paracetamol intraveneus (30 mg/kg/24 uur in vier dosis) waarbij morfine in bolus als rescue medicatie werd toegediend op geleide van de Comfort pijnschaal en NRS. Patiënten in de paracetamolgroep kregen 66% minder morfine toegediend dan patiënten in de morfinegroep in de eerste 48 uur postoperatief. Er was geen significant verschil in pijnscores tussen de beide groepen. De gemiddelde morfine rescue medicatie en de bijwerkingen verschilden niet in de groepen (Ceelie et al., in press). De dosis van 30 mg/kg/24 uur in vier dosis onder de leeftijd van één jaar lijkt hiermee effectief.

In een survey onder anesthesiologen uit Engeland, bleek door 70% van de respondenten een hogere dosering paracetamol intraveneus dan van de licentie te worden voorgeschreven bij kinderen onder de leeftijd van één jaar en in 50% bij neonaten, maar wel binnen de range van de doseringen aangegeven in farmacokinetische studies (Wilson-Smith et al., 2009).

In de postoperatieve periode lijkt rectale toediening van paracetamol de voorkeur te hebben boven orale toediening en mogelijk intraveneus boven rectale toediening. In een studie van 40 kinderen met een leeftijd

van tien maanden werd rectaal en oraal paracetamol (20 mg/kg na een rectale oplaaddosis van 40 mg/kg) vergeleken na grote craniofaciale chirurgie. De plasmaconcentraties, twee uur na toediening van de onderhoudsdosis, waren hoger en pijnscores waren lager in de rectale groep. Na correctie voor braken na orale toediening werd geen verschil meer gevonden. Er werd geen relatie gevonden tussen plasmaconcentratie en pijnscores. Bij negen van de 40 patiënten werd de veronderstelde analgetische concentratie van 10 tot 20 mg/L niet bereikt (Van der Marel et al., 2001).

In eenzelfde type studie werd bij 12 kinderen van zes maanden tot twee jaar paracetamol intraveneus vergeleken met 14 kinderen die rectaal paracetamol kregen. Midazolam rescue-medicatie werd frequenter toegediend in de rectale groep wat een indicatie zou kunnen zijn van meer distress of pijn (Prins et al., 2008).

Paracetamol en leverfalen

Diverse auteurs vestigen de aandacht op het ontstaan van leverfalen bij therapeutische doseringen gedurende vijf dagen en bij doseringen die de dagdosis ruim overschrijden (>140 mg/kg/24 uur). 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 het effect na twee tot drie dagen werden gereduceerd. 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 (onder andere fenobarbital, fenytoïne, rifampicine) (Rivera-Penera; Routledge et al., 1998; Morton, 1999b; Kozer et al., 2006).

Cealie deed een retrospectieve analyse naar twee kinderen op de intensive care met myopathie en leverfalen, waarbij in de literatuur nog vier casus werden gevonden, waarvan één volwassen patiënt. Zij waarschuwt voor het gebruik van paracetamol bij met name kritisch zieke kinderen met myopathie. (Ceele et al., 2011b).

Paracetamol en astma

In het kader van het ISAAC-programme (international study for asthma and allergies in childhood) onderzochten Beasley et al., (2008) in een multicentre cross-sectional studie, middels vragenlijsten, bij ruim 200.000 kinderen van zes tot zeven jaar of de kans op astma bij het gebruik van paracetamol in het eerste levensjaar en in de afgelopen 12 maanden is toegenomen. Het gebruik van paracetamol eenmaal per jaar of meer (medium), eenmaal per maand of meer (hoog) of geen gebruik werd geanalyseerd. In de multivariable analyse vonden zij dat het gebruik van paracetamol in het eerste levensjaar een verhoogd risico op symptomen van astma geeft op de kleefijid van zes tot zeven jaar (OR 1.46 [95% CI 1.36–1.56]), evenals het gebruik van paracetamol in de laatste 12 maanden (medium versus hoog OR 1.61 [95% CI 1.46–1.77] en 3.23 [2.91–3.60]). Dit werd ook gevonden voor rhinoconjunctivitis en eczeem. Zij concluderen dat het gebruik van paracetamol in het eerste levensjaar en in latere kinderjaren de kans op astma, rhinoconjunctivitis en eczeem verhoogt bij kinderen van zes tot zeven jaar. Paracetamol gebruik zou mogelijk een risicofactor zijn voor het ontstaan van astma in de kinderjaren.

Diverse correspondentie volgde op deze 'retrospectieve' studie, waaronder dat er sprake kan zijn van bias ten gevolge van de herinnering van ouders, dat de diagnose astma door de ouder werd benoemd en niet geverifieerd, dat niet werd gevraagd naar het gebruik van andere anti-pyretica en dat luchtweginfecties op

deze leeftijd als een verstorende variabele wordt gezien.

In 2010 volgde een prospectieve cohort studie van 620 kinderen met een familiegeschiedenis van allergie, die werden vervolgd tot de leeftijd van zeven jaar. Paracetamol werd gebruikt bij 51% van deze kinderen op de leeftijd van 12 weken en bij 97% op de leeftijd van twee jaar. Follow-up vond plaats bij 80% van de kinderen. Zij vonden geen relatie tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en astma, na aanpassing voor het doormaken van frequente luchtweginfecties (odds ratio 0.95, 95% CI 0.81 to 1.12) (Lowe et al., 2010).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Allegaert, K., Anderson, B.J., Naulaers, G., Hoon, J. de, Verbesselt, R., Debeer, A., Tibboel, D. (2004). Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 191-7.
- Allegaert, K., Anderson, B.J., Verbesselt, B., Debeer, A., Hoon J. de, Devlieger, H. J., Tibboel, D., (2005). Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*, 95 (2), 2319.
- Allegaert, K., Rochette, A., & Veyckemans, K. (2011). Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Pediatric Anesthesia*, 21, 266-73.
- Anand, K.J.S. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates, a review. *Biol. Neonate*, 73, 1-9.
- Anand, K.J.S. (2000). Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med.*, 6, 971-973.
- Anderson, B.J. (1998). What wij dont know about paracetamol in children. Review article. *Paed Anaesth*, 8, 451-60.
- Anderson, B.J. (2004). Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (3), 201217.
- Anderson, B.J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18, 915921.
- Anderson, B.J., & Allegaert, K. (2009). Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Paediatr Anaesth*, 19, 289-95.
- Anderson, B.J., & Holford, N.H. (1997). Rectal paracetamol dosing regimes: determination by computer simulation. *Paed Anaesth*, 7, 451-5.
- Anderson, B.J., Holford, N.H., Woollard, G.A., Kanagasundaram, S., & Mahadevan, M. (1999). Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*, 90, 411-21.
- Anderson, B.J., Pons, G., Authret-Leca, E., Allegaert, K., & Boccard E. (2005). Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Pediatric Anesthesia*, 15, 282292.
- Anderson, B.J., Woollard, G.A., & Holford, N.G.H. (2000). A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharm*, 50, 125-34.
- Anderson, B.J., Woollard, G.A., & Holford, N.H. (1995). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paed Anaesth*, 5, 237-42.
- Arana, A., Morton, N.S., & Hansen, T.G. (2001). Treatment with paracetamol in infants. Review. *Act Anaesth Scand*, 45 (1), 20-9.
- Aubrun, F., Mazoit, J.X., & Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.*, 108 (2), 193-201.
- Autret, E., Dutertre, J.P., Breteau, M., Jonville, A.P., Furet, Y., & Laugier, J. (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol cholydrate. *Dev Pharmacol Ther*, 20, 129134.
- Baeyer, C.L. von (2009). Childrens self-report of pain intensity: What wij know, where wij are headed. *Pain Res Manag.*, 14 (1), 3945.
- Baeyer, C.L. von, Spagrud, L.J., & Breau, L.M. (2007). Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 127, 140=50.
- Banos, J., Barajas, B., Martin, M.L., Hansen, E., Angeles de Cosd, M., Bosch, F., Dierssen, T. (1999). A survey of postoperative

pain treatment in children of 3-14 years. *European Journal of Pain*, 3, 275-282

Bartocci, M., & Lundeberg, S. (2007). Intravenous paracetamol: the 'Stockholm protocol' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. *Paediatr Anaesth*, 17, 1120-1.

Bean-Lijewski, J.D., Kruitbosch, S.H., Hutchinson, L., & Browne, B. (2007). Post-tonsillectomy pain management in children: can wij do better? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 137 (4), 545-51.

Beasley, R., Clayton, T., Crane, J., Mutius, E. von, Lai, C.K., Montefort, S., & Stewart, A. (2008). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 67 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 372, 1039-48.

Berry, F.A. (1998). Preemptive analgesia for postop pain. *Paed Anaesth*, 8, 187-88.

Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Fisher, D.M., Henthorn, T.K., Hall, S.C., & Cote, C.J. (2001). A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology*, 94, 385-89.

Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Henthorn, T.K., Fisher, D.M., Berkelhamer, M.C., Smith, F.A., Cote, C.J. (1997). Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology*, 87, 244-52.

Bosenberg, A.T. (1998). Regional anaesthesia- children are different. Editorial. *Paed Anaesth*, 8, 447-50.

Bouwmeester, N.J., Anand, K.J., Dijk, M. van, Hop, W.C., Boomsma, F., & Tibboel, D. (2001). Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth.*, 87 (3), 390-9.

Bozkurt, P. (2005). Use of tramadol in children. *Pediatric Anesthesia*, 15, 1041-1047.

Bravo Matus, C.A., & Flores Zuniga, R.M. (2011). Errors in managing postsurgical pediatric pain in Mexico. *Journal of Pain and palliative carepharmacotherapy*, 25, 160-4.

Bray, R.J. (1996a). A double blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. *Paed Anaesth*, 6, 121-7.

Bray, R.J., Woodhams, A.M., Vallis, C.J., & Kelly, P.J. (1996b). Morphine consumption and respiratory depression in children receiving postoperative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. *Paed Anaesth*, 6, 129-34.

Breau, M.L., & Burkitt, C. (2009). Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manage*, 14, 116-20.

Bringuier, S., Picot, M.C., Dadure, C., Rochette, A., Raux, O., Boulhais, M., & Capdevila, X. (2009). A prospective comparison of post-surgical behavioral pain scales in preschoolers highlighting the risk of false evaluations. *Pain*, 145, 60-68.

Broadman, L.M. (1997). Where should advocacy for pediatric patients end and concerns for patients safety begin? Editorial. *Reg Anesth*, 22 (3), 205-8.

Buttner, W., & Finke, W. (2000). 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*, 10, 303-18.

Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., & Anand, K.J. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics.*, 115 (6), 1494-500.

Ceelie, I. (2011a). Pain. Postoperative analgesia in infant and neonates. Academisch proefschrift. Erasmus universiteit, Rotterdam.

Ceelie, I., James, L.P., Gijzen, V., Mathot, R.A., Ito, S., Tesselaar, C.D., Wildt, S.N. de (2011b). Acute liver failure after recommended doses of acetaminophen in patients with myopathies. *Crit Care Med.*, 39 (4), 678-82.

Ceelie, I., Wildt, S. de, Dijk, M. van, Berg, M. van der, Bosch, G. van den, Duivenvoorden, H.J., Tibboel, D. (in press). Intravenous paracetamol reduces morphine requirements in neonates and young infants undergoing major non-cardiac surgery; results of a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2), 149-54.

Chiaretti, A., Viola, L., Pietrini, D., Piastra, M., Savioli, A., Tortorolo, L., Rocco, C. di (2000). Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst*, 16 (2), 93-9.

Cortez, E.H. (2006). Non-steroidal Anti-inflammatory Analgesics in Children. *Anestesia en México*, 18, 162-164.

Couto Alencar, A.J., Sanudo, A., Ramos Sampaio, V.M., Pereira Gois, R., Barbosa Benevides, F.A., & Guinsberg, R. (2011). Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Neonatal ed.*, 10, 1136.

Craven, P.D., Badawi, N., Henderson-Smart, D.J., & O'Brien, M. (2009). Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy (Review). *The Cochrane Library*, 1.

Czarnecki, M.L., Jandrisevits, M.D., Theiler, S.C., Huth, M.M., & Weisman, S.J. (2004). Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.*, 27 (4), 379-86.

- Dahmani, S. (2011a). Ketamine- may be the last step? *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Dahmani, S., Michelet, S., Abback, P., Wood, C., Brasher, C., Nivoche, Y., & Mantz, J. (2011b). Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paed Anaesth*, 21, 636-652.
- Dijk, M. van (2001). Postoperative painassessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.
- Dijk, M. van, Bouwmeester, N.J., Duivenvoorden, H.J., Koot, H.M., Tibboel, D., Passchier, J., & Boer, J.B. de (2002). Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3 year old infants: a double-blind randomised controlled trial: Van Dijk M. Postoperative painassessment in neonates and infants [dissertation]. *Pain.*, 98 (3), 305-13.
- Dijk, M. van, Roothoof, D.W.E., Anand, K.J.S., Guldemon, F., Graaf, J. de, & Simons, S. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: The Comfortneo scale seems promising. *CI J Pain*, 25, 607-16.
- Doherty, D.R., Pascuet, E., Ni, A., Stewart, P., Splinter, W., & Vaillancourt, R. (2010). Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.*, 57 (12), 1078-88
- Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1993a). Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (6), 818-22.
- Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1994). Comparison of different bolus doses of morphine for patient-controlled analgesia in children. *Br J Anaesth*, 72 (2), 160-163.
- Doyle, E., Robinson, D., & Morton, N.S. (1993b). Comparison of patient- controlled analgesia with and without background infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (5), 670-3.
- Ecoffey, C. (2012). Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 22, 25-30.
- Ecoffey, C., Lacroix, R., Giauffré, E., Orliaguet, G., & Courreges, P. (2010). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatric Anesthesia*, 20, 10611069
- Engelhardt, T., Steel, E., Johnston, G., & Veitch, D.Y. (2003). Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Pediatric Anesthesia*, 13, 249-52.
- Esmail, Z., Montgomery, C., Courtrn, C., Hamilton, D., & Kestle, J. (1999). Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paed Anaesth*, 9 (4), 321-7.
- Eustace, N., & OHara, B. (2007). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Pediatric Anesthesia*, 17, 464469.
- Finkel, J.C. (2007). Use of nonsteroidal anti inflammatory drugs in preterm, term neonates and infants: analgesia by consensus? *Paediatr Anaesth.*, 17 (10), 915-917.
- Flandin-Bléty, C., & Barrier, G. (1995). Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paed Anaesth*, 5, 4-46.
- Franson, H.E. (2010). Postoperative patient-controlled analgesia in the pediatric population: a literature review. *AANA J.*, 78 (5), 374-8.
- Freeman, J.A., Doyle, E., Tee Im, N.G., & Morton, N.S. (1993). Topical anaesthesia of the skin: a review. *Paed Anaesth*, 3, 129-38.
- Gauthier, J.C., Finley, G.A., & McGrath, P.J. (1998). Childrens self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. *CI J of Pain*, 14, 116-20.
- Giauffré, E., Dalens, B., & Gombert, M. (1996). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg*, 83, 904-12.
- Gillespie, J.A. (1992). Patient-controlled Analgesia for children: a review. *Paed Anaesth*, 2, 51-59.
- Gimenez, J.C.J., Oliveras, M., Hidalgo, E., Cabañas, M.J., Barroso, C., Moraga, F.A., Toledo, J.S. de (1996). Anesthetic efficacy of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. *The Annals of Pharmacotherapy*, 30, 1235-1237.
- Goldman, L.J. (1995). Complications in regional anaesthesia. Editorial. *Paed Anaesth*, 5, 3-9.
- Gunes, Y., Gunduz, M., Unlugenz, H., Ozalevli, M., & Ozcengiz, D. (2004) Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatric Anesthesia*, 14, 324328.
- Hahn, T.W., Henneberg, S.W., Holm-Knudsen, R.J., Eriksen, K., Rasmussen, S.N., & Rasmussen, M. (2000). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J of Anaesth*, 85 (4), 512-9.
- Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, & R.E., Sullivan, J.J. (1990). Postoperative analgesia in children: a prospective study in intermittend intramusculair injection versus continuous infusion of morphine. *J of Ped Surg*, 25 (2), 185-

90.

- Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., Perez Gutthann, S., Carson, J.L., Griffin, M., Fries, J.T. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 312 (7046), 1563-66
- Hong, J.Y., Kim, W.O., Koo, B.N., Cho, J.S., Suk, E.H., & Kil, H.K. (2010). Fentanyl-sparing effect of Acetaminophen as a mixture of Fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 113 (3), 672-677.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Jain, A., Liossi, C., Morton, N., Williams, G. (2012). Good practice in Postoperative and procedural pain. A guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008a). Analgesia review. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 64-78.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008b). Postoperative pain. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 3663.
- Hullett, B., Chambers, N.A., Pascoe, E.M., & Jonhson, C. (2006). Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Pediatric Anesthesia*, 16, 648-53.
- Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Stricker, B.H. (2003). Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.*, 58 (10), 701-5.
- Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Strickerf, B.H. (2004). Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J.*, 23 (2), 310-3.
- Kanabar, D., Dale, S., & Rawat, M. (2007). A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther.* 29 (12), 2716-23.
- Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997a). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1-Pharmacokinetics. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 5-11.
- Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997b). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2-Clinical use. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 93-101.
- Kaur, G., Gupta, P., & Kumar, A. (2003). A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 157 (11), 1065-1070.
- Kemper, E.M., Merkus, M., Wierenga, P.C., Rijn, P.C. van, Werff, D. van der, & Lie-A-Huen, L. (2011). Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth.*, 21 (3), 183-9.
- Kinder Ross, A., Eck, J.B., & Tobias, J.D. (2000). Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. Review article. *Anesth Analg*, 91, 16-26.
- Knibbe, C.A.J., & Danhof, M. (2001). Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: Are wij ready for it? *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 9 14.
- Korpela, R., Korvenoja, P., & Meretoja, O.A. (1999). Morphine sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*, 91, 442-447.
- Koscielniak-Nielsen, Z., Hesselbjerg, L., Brushoj, J., Jensen, M.B., & Pedersen, H.S. (1998). EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*, 53 (12), 1218-22.
- Kozer, E., Greenberg, E., Zimmerman, D.R., & Berkovitch, M. (2006). Repeated supratherapeutic doses of paracetamol in children- a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatrica*, 95, 1165-71.
- Krane, E.J., Dalens, B.J., Murat, I., & Murrell, D. (1998). The safety of epidurals placed during general anesthesia. Editorial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23 (5), 433-8.
- Lander, J.A., Weltham, B.J., So, S.S. (2006). EMLA and amethocaine for reduction of childrens Pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systemetic Reviews*, 19 (3), CD004236.
- Lesko, S.M. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109, e20.
- Lesko, S.M., & Mitchell, A.A. (1999). The safety of Acetaminophen and Ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 104 (4), e39.
- Lin, Y.C., Sussman, H.H., & Benitz, W.E. (1997). Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paed Anaesth*, 7, 457-9.
- Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M.J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2009). Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.*

34 (3), 277-87.

- Lingen, R.A. van, Deinum, H.T., Quak, C.M., Okken, A., & Tibboel, D. (1999a). Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered paracetamol in term infants. *Clin Pharm Ther*, 66, 509-15.
- Lingen, R.A. van, Deinum, J.T., Quak, J.M., Kuizenga, A.J., Dam, J.G. van, Anand, K.J., ... Okken, A. (1999b). Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80, 59-63.
- Lingen, R.A. van, Simons, S.H.P., Anderson, B.J., & Tibboel, D. (2002). The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol*, 29, 511-34.
- Lloyd-Thomas, A.R. (1999). Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther*, 83 (1), 1-20.
- Lloyd-Thomas, A.R., & Howard, R.F. (1994). A pain service for children. *Paed Anaesth*, 4, 3-15.
- Lowe, A.J., Carlin, J.B., Bennett, C.M., Hosking, C.S., Allen, K.J., Robertson, C.F., Dharmage, S.C. (2010). Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *British Medical Journal*, 341, c4616.
- Magni, A.M., Scheffer, D.K., & Bruniera, P. (2011). Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr*, 87 (1), 36-42.
- Maikler, V.E. (1998). Pharmacologic pain management in children: a review of intervention research. *J of Ped Nursing*, 13 (1), 3-14.
- Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S., & Tait, A.R. (2006). The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*, 16, 258-65.
- Manner, T., Kanto, J., Iisalo, E., Lindberg, R., Viinamäki, O., & Scheinin, M. (1987) 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*, 31 (8), 735-9.
- Marel, C.D. van der, Anderson, B.J., Rømsing, J., Jacqz-Aigrain, E., & Tibboel, D. (2004). Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (6), 443-451.
- Marel, C.D. van der, Lingen, R.A. van, Pluim, M.A., Scoones, G., Dijk, M. van, Vaandrager, J.M., & Tibboel, D. (2001). Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther.*, 70 (1), 82-90.
- Masud, S., Wasnich, R.D., Ruckle, J.L., Garland, W.T., Halpern, S.W., & Mee-Lee, D. (2010). Contribution of a heating element to topical anesthesia patch efficacy prior to vascular access: Results from two randomized, double-blind studies. *J Pain Symptom Manage*, 40 (4), 510-519.
- Maunukela, E.L., & Korpela, R. (1986). Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. *Br J of Anaesth*, 58, 1242-5.
- McGowen, P.R., May, H., Molnar, Z., & Cunliffe, M. (1998). A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paed Anaesth*, 8, 403-7.
- McNeely, J.K., Farber, N.E., & Rusy, L.M. (1997). Epidural analgesia improves outcome following pediatric Fundoplication: a retrospective analysis. *Reg Anesth*, 22, 16-23.
- McQuay, H.J., Edwards, J.E., & Moore, R.A. (2002). Evaluating analgesia: the challenges. *Am J Ther*, 9, 179-187
- Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Jonkman, C.E. (2008a). Het Pijnkaartje, management van acute pijn bij kinderen. Utrecht: Kinderpijn groep Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum.
- Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Knappe, J.T.A. (2008b). Quality improvement: implementation of a pain management policy in a university pediatric hospital. *Pediatric Anesthesia*, 18, 620-62
- Mendham, J.E., & Mather, S.J. (1996). Comparison of diclofenac and tenoxicam in postoperative analgesia with and without fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy or tonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia*, 6, 467-473.
- Michelet, D., Andreu-Gallien, J., Bensalah, T., Hilly, J., Wood, C., Nivoche, Y., Dahmani, S. (2012). A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.*, 114 (2), 393-406.
- Miner, J.R., Moore, J., Gray, R.O., Skinner, L., & Biros, M.H. (2008). Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.*, 15 (12), 1234-40.
- Montgomery, J.E., Sutherland, C.J., Kestin, I.G., & Sneyd, J.R. (1996). Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J of Anaesth*, 77, 445-7.
- Moore, M.A., Wandless, J.G., & Fell, D. (1990). Paediatric postoperative analgesia. A comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomy. *Anaesthesia*, 45 (2), 156-8.
- Morton, N. (1999a). Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J of Anaesth*, 82 (5), 715-7.

- Morton, N.S. (1993). Development of a monitoring protocol for the safe use of opioïds in children. *Paed Anaesth*, 3, 179-84.
- Morton, N.S. (1999b). Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paed Anaesth*, 9, 463-5.
- Morton, N.S. (1999c). Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth*, 83, 118-29.
- Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, & Orde van Medisch Specialisten (2011). Kwaliteitsindicatoren, Basisset ziekenhuizen 2012. Geraadpleegd op 1 november 2011 via <http://www.igz.nl/zoeken/document.aspx?doc=Basisset+kwaliteitsindicatoren+ziekenhuizen+2012&docid=3620>.
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2007). Richtlijn Evidence based Richtlijn voor Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen. Geraadpleegd op 1 juni 2011, via <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Pijnmetingenbehandelingvan/tabid/348/language/nl-NL/Default.aspx>
- Olkkola, K.T. (1988). Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 44, 128-36.
- Oskose, Z., Akcabay, M., Kemaloglu, Y.K., & Sezenler, S. (2000). Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at introduction of anesthesia in children. *Int J of Ped Otorhin*, 53 (3), 207-14.
- Ozalevly, M., Unlugenc, H., Tuncer, U., Gunes, Y., & Ozcengiz, D. (2005). Comparison of morphine and tramadol by patientcontrolled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatric anesthesia*, 15, 979-84.
- Pendeville, P.E., Montigny, S. von, Dort, J.P., & Veyckemans, F. (2000). Double blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*, 19 (9), 576-82.
- Penuelas-Acuna, J., Oriol-López, S.A., Hernández-Bernal, C.E., & Castelazo Arredondo, J.A. (2003). Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños. *Cir Ciruj*, 71, 50-54.
- Peters, J.W., Bandell Hoekstra, I.E., Huijter Abu-Saad, H., Bouwmeester, J., Meursing, A.E., & Tibboel, D. (1999). Patient controlled analgesia in children and adolescents. *Paed Anaesth*, 9, 235-41.
- Porter, F.L., Wolf, C.M., Gold, J., Lotsoff, D., & Miller, J.P. (1997). Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 100 (4), 626-32.
- Prins, S.A., Dijk, M. van, Leeuwen, P. van, Searle, S., Anderson, B.J., Tibboel, D., & Mathot, R.A.A. (2008). Intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anesthesia*, 18, 582-592.
- Ramelet, A.S., Willie Rees, N., McDonald, S., Bulsara, M.K., & Huijter, H. (2007). Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 17, 1156-1165.
- Rivera-Penera, T. (1997). Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*, 130, 300-4.
- Roelofse, J.A., & Payne, K.A. (1999). Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol*, 16 (7), 441-7.
- Romsing, J., Hertel, S., Harder, A., & Rasmussen, M. (1998). Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paed Anaesth*, 8, 235-9.
- Rømsing, J., Østergaard, D., Senderovitz, T., Drozdiewicz, D., Sonne, J., & Ravn, G. (2001). Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Pediatric Anesthesia*, 11 (2), 205-213.
- Routledge, P., Vale, J.A., Bateman, D.N., Johnston, G.D., Jones, A., Judd, A., ... Proudfoot, A. (1998). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. Editorial. *BMJ*, 317, 1609-10.
- Rubin, K., Sullivan, D., & Sadhasivam, S. (2009). Are peripheral and neuraxial blocks with ultrasound guidance more effective and safe in children? *Pediatric Anesthesia*, 19, 929-6.
- Rusy, L.M., Hainsworth, K.R., Nelson, T.J., Czarnecki, M.L., Tassone, J.C., Thometz, J.G., Weisman, S.J. (2010). Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.*, 110 (5), 1393-8.
- Sawyer, J., Febbraro, S., Masud, S., Ashburn, M.A., & Campbell, J.C. (2009). Heatec lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/ prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*, 102 (2), 210-215.
- Schnabel, A., Pogatzki-Zahn, E., Reichl, S.U., & Zahn, P.K. (2012). Tramadol for postoperative pain treatment in children (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 (1), CD009574.
- Schnabel, A., Zahn, K.Z., & Pogatzki, E.M. (2011). Ketamine-what are the next step. *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Schug, S.A., Sidebotham, D.A., McGuinnety, M., Thomas, J., & Fox, L. (1998). Acetaminophen as an adjunct to morphine by

- patient- controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg*, 87 (2), 368-2.
- Scott, L.J., & Perry, C.M. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60 (1), 139-76.
- Semsroth, M. (1990). Postoperative continuous application of morphine is more effective than bolus application for analgesedation in children. *Anaesthesist*, 39 (10), 552-6.
- Shapiro, B.S., Cohen, D.E., Covelman, K.W., Howe, C.J., & Scott, S.M. (1991). Experience of an interdisciplinary pain service. *Pediatrics*, 88 (6), 1226-32.
- Sheeran, P.W., Rose, J.B., Fazi, L.M., Chiavacci, R., & McCormick, L. (2004). Rofecoxib administration to paediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*, 14, 579-83.
- Short, J.A., Barr, C.A., Palmer, C.D., Goddard, J.M., Stack, C.G., & Primhak, R.A. (2000). Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia*, 55 (4), 334-7.
- Singer, A.J., Taira, B.R., Chisena, E.N., Gupta, N., & Chipley, J. (2008). Warm lidocaine/ tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation. *Ann Emerg Med*, 52, 41-47.
- Soltész, S., Dittrich, K., Teschendorf, P., Fuss, I., & Molter, G. (2010). Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with lidocaine-prilocaine patch. *Anaesthesist*, 59 (6), 519-523.
- Standing, J.F., Savage, I., Pritchard, D., & Waddington, M. (2009). Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Review*, 7 (4), CD005538.
- Standing, J.F., Tibboel, D., Korpela, R., & Olkkola, K.T. (2011). Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 112 years. *Pediatric Anesthesia*, 21 (3), 316-324.
- Suresh, S., Barcelona, S.L., Young, N.M., Seligman, I., Heffner, C.L., & Coté, C.J. (2002). Postoperative pain relief in children undergoing tympanomastoid surgery: is a regional block better than opioids? *Anesth Analg.*, 94 (4), 859-862.
- Taddio, A., Gurguis, M.G., & Koren, G. (2002). Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Annals of pharmacotherapy*, 36 (4), 687-692.
- Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., & Koren, G. (1998). A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101 (2), 1-16.
- Taylor, E.M., Boyer, K., & Campbell, F. (2008). Pain in hospitalized children: A prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag.*, 13 (1), 2532.
- Teirja, H. (1994). PCA in paediatric orthopedic patients: influence of NSAID on morphine requirement. *Paed Anaesth*, 4, 87-91.
- Tovar, C. de, Baeyer, C.L. von, Wood, C., Alibeu, J.P., Houfani, M., & Arvieux, C. (2010). Postoperative self-report of pain in children: Interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale. *Pain Res Manag.*, 15 (3), 163168.
- Tzortzopoulou, A., McNicol, E.D., Cepeda, M.S., Francia, M.B., Farhat, T., & Schumann, R. (2011). Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, 5 (10), CD007126.
- Viitanen, H., & Annala, P. (2001). Analgesic efficacy of tramadol 2 mg/ kg for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*, 86 (4), 572-5.
- Vitale, M.G., Choe, J.C., Hwang, M.W., Bauer, R.M., Hyman, J.E., Lee, F.Y., & Roye, D.P. Jr. (2003). Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery. An analysis of complications. *Spine J*, 3, 5562.
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma. Geraadpleegd op 1 juni 2011 via www.vmszorg.nl/.
- Waard de Spek, F.B. van der, Berg, G.M. van der, & Oranje, A.P. (1992). Emla cream: an improved local anesthetic. Review of current literature. *Pediatric Dermatology*, 9 (2), 126-31.
- Walker, S.M. (2008). Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.*, 101 (1), 101-10.
- Weintraud, M., Lundblad, M., Kettner, S.C., Willschke, H., Kapral, S., Lönnqvist, P.A., Marhofer, P. (2009). Ultrasound versus landmark-based technique for ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children: the implications on plasma levels of ropivacaine. *Anesth Analg.*, 108 (5), 1488-92.
- Werff, D.B.M. van der, & Faber, R. (1993). Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatie. *Tijdschrift Kindergeneeskd*, 61 (2), 44-8.
- Wilson, G.A.M., Brown, J.L., Crabbe, D.G., Hinton, W., Mchugh, P.J., & Stringer, M.D. (2001). Is epidural analgesia associated with improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paed Anaesth*, 11 (1), 65-70.
- Wilson-Smith, E., & Morton, N.S. (2009). Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year

of age by UK anesthetists. *Pediatric Anesthesia*, 19, 329-337.

Wolf, A.R., & Hughes, D. (1993). Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of iv morphine and extradural bupivacaine. *Br J of Anaesth*, 70, 10-16.

Wolf, A.R., & Jackman, L. (2011). Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*, 21, 567-576.

Wong, A., Sibbald, A., Ferrero, F., Plager, M., Santolaya, M.E., Escobar, A.M., Kesselring, G.L. (2001). Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatrics*, 40, 313-324.

Zwaveling, J., Bubbers, S., Meurs, A.H. van, Schoemaker, R.C., Heel, I.R. van, Vermeij, P., & Burggraaf, J. (2004).

Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93, 224-227.

NSAIDs Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Uitgangsvraag

NSAIDs Postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Aanbeveling

Diclofenac en ibuprofen zijn voor kinderen vanaf de leeftijd van drie/vier maanden de meest geschikte NSAID voor de bestrijding van matige pijn, al dan niet in combinatie met paracetamol en/of opioïden. Het reduceert misselijkheid en braken en heeft een lage incidentie van bijwerkingen.

De rectale toediening van diclofenac lijkt de voorkeur te hebben in de perioperatieve periode.

Diclofenac en ibuprofen lijken de incidentie van postoperatieve nabloedingen, waarvoor chirurgische interventie noodzakelijk is, niet te verhogen, maar zijn gecontra-indiceerd bij kinderen met stollingsstoornissen.

Diclofenac en ibuprofen kunnen gebruikt worden bij kinderen met goed ingesteld astma en beïnvloeden de botgenezing niet (orthopedische ingrepen). Voorzichtigheid is geboden bij leverfunctiestoornissen en verhoogd risico op nierfalen en gelijktijdig gebruik van nefrotoxische middelen.

Op basis van de beperkte beschikbare literatuur zou het gebruik van Dipyrrone als analgeticum bij kinderen kunnen worden overwogen. Meer onderzoek is gaande om de plaats van Dipyrrone te bepalen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	Het is aannemelijk dat diclofenac en ibuprofen de meest geschikte NSAID's zijn met de minste bijwerkingen bij kinderen, waarbij rectale toediening het meest geschikt lijkt in de perioperatieve fase. <i>Bronnen (A1: Standing et al., 2009 en 2011; A2: Short et al., 2000; B: Van der Marel et al., 2004)</i>
Niveau 1	Diclofenac is een effectief analgeticum voor kinderen in de perioperatieve periode, met een opioïdsparend effect, een reductie van misselijkheid en braken en een relatief lage incidentie van ernstige bijwerkingen. <i>Bronnen (A1 Standing et al., 2009 en 2011. Michelet 2012)</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat diclofenac de incidentie van postoperatieve nabloedingen, waarvoor chirurgische interventie noodzakelijk is, niet verhoogd. <i>Bronnen (A1 Standing et al., 2009 en 2011)</i>
Niveau 3	Het gebruik van diclofenac en ibuprofen lijkt geen toename van de klachten te geven bij kinderen met astma. <i>Bronnen (A2 Lesko et al., 1999 en 2002; Short et al., 2000)</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van NSAID's geen significant effect heeft op de botgenezing. <i>Bronnen (B Vitale et al., 2003)</i>
Niveau 4	Op basis van de beschikbare literatuur kan de werkgroep geen uitspraken doen over een gunstig analgetisch effect van Cox-2 remmers bij kinderen ten opzichte van de klassieke NSAID's. <i>Bronnen (A2 Sheeran et al., 2004; Bean-Lijewski et al., 2007; Mendham et al., 1996)</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat Dipyrone een beter antipyretisch effect geeft dan paracetamol en gelijk of minder dan ibuprofen. <i>Bronnen (B Wong et al., 2001; Magni et al., 2011)</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen zijn dat Dipyrone even sterk werkt als Ketarolac bij kinderen van drie tot zes jaar na chirurgische ingrepen. <i>Bronnen (B Penuelas-Acuna et al., 2003)</i>

Samenvatting literatuur

De NSAID's remmen de prostaglandinesynthese en hebben naast pijnbehandeling ook een ontstekingsremmend effect. Zij zijn bij uitstek geschikt voor de behandeling van matige pijn, in het bijzonder bij gewrichts- en botpijnen, maar ook voor de bestrijding van kolieklpijnen. Ook kunnen zij in combinatie met paracetamol worden gebruikt bij ernstige pijn (zie ook 9.4.6 Opioïden). Over het gebruik van diclofenac en andere NSAID's bij kinderen onder de leeftijd van drie tot vier maanden, is weinig bekend. Van Lingen (2002) bespreken alleen het gebruik van indomethacine (Indocid) bij pasgeborenen met een open ductus Botalli.

In 2007 verscheen een editorial van Finkel over het gebruik van NSAID's bij jonge kinderen, gezien de behoefte aan het gebruik van deze middelen als opioïd sparend en reducerend effect met betrekking tot

bijwerkingen en opioïd tolerantie. Prostaglandines spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van de neonaat, zoals autoregulatie van de doorbloeding van de hersenen, de nier, de regulatie van de ductus arteriosus en de modulatie van slaap. Zo worden bij pasgeborenen, waarbij de moeder in de zwangerschap NSAID's gebruikte en bij gebruik van indomethacine voor sluiting van de ductus arteriosus, respectievelijk een 7.4 en 2.6 grotere kans op nierfalen gezien.

In een survey over het gebruik van NSAID's in Engeland en Ierland, gebruikten 48% van de anesthesiologen NSAID's bij kinderen van vier tot zes maanden, slechts 19% bij kinderen van één tot drie maanden en 4% bij neonaten (Eustace et al., 2007).

Bij kinderen van drie tot zes maanden is vooral ervaring opgedaan met oraal en rectaal toegediend diclofenacnatrium (Voltaren) en oraal toegediend ibuprofen (Brufen) (Rømsing et al., 2001; Anderson, 2004). Eerder werd al aangetoond bij volwassenen dat ibuprofen van de klassieke NSAID's het laagste relatieve risico op gastrointestinale bijwerkingen heeft, gevolgd door diclofenac (Henry et al., 1996).

NSAID

Een farmacokinetische studie van Van der Marel et al., (2004) laat zien dat diclofenac rectaal dankzij zijn hoge biologische beschikbaarheid, snelle opname (20 tot 30 min) en snel bereiken van de maximum concentratie (50 min) ten opzichte van orale gecoate tabletten, zeker geschikt is voor gebruik in de peri-operatieve periode bij korte procedures, zoals onderzocht in bij kinderen van twee tot acht jaar.

In 2011 verscheen een Cochrane review (Standing et al., 2009) over het gebruik van diclofenac (oraal, rectaal, intramusculair en intraveneus) voor acute pijn bij kinderen tot 18 jaar. De auteurs vonden in de literatuur tot mei 2008 zeven RCT's met betrekking tot het effect van pijnbestrijding ten opzichte van andere analgetica en meerdere studies (79), waaronder case reports, met betrekking tot bijwerkingen bij een gebruik korter dan drie maanden. In de studies werden diverse pijnscores gebruikt, waardoor het moeilijk was de uitkomsten te vergelijken. Het gerapporteerde gebruik van rescue analgetica in deze studies was wel bruikbaar als uitkomstmaat. In deze studies werden bij 178 kinderen een vergelijking gemaakt met diclofenac en placebo/geen behandeling en bij 58 kinderen werd diclofenac vergeleken met een andere analgeticum. De leeftijd van de onderzochte kinderen varieerde van vier maanden tot 18 jaar.

Diclofenac geeft een significante reductie in het gebruik van rescue analgesie ([RR] 0.6; number [NNT] 3.6; 95% confidence interval [CI] 2.5 tot 6.3). Diclofenac lijkt tweemaal zo effectief als paracetamol bij perioperatieve pijn in vergelijkbare dosis.

Een adequaat doseringsregime voor diclofenac konden de auteurs uit de Cochrane review niet vaststellen (variaties van 0.5 tot 2.5 mg/kg) en daaruit volgde een recent verschenen farmacokinetische studie die tot aanbevelingen komt voor doseringen bij kinderen van 1 tot 12 jaar met behulp van AUC (equivalent area under diclofenac concentration–time curve). Data van 111 kinderen van 1 tot 14 jaar met in totaal 375 bloedafnames werden gebruikt. De biologische beschikbaarheid van rectaal diclofenac bleek tweemaal zo hoog dan van orale opname, doordat minder first-pass metabolisme plaatsvindt in de lever dan gedacht.

De doseringregimes die in deze studie worden aanbevolen voor diclofenac zijn: oraal 1 mg/kg, rectaal 0,5 mg/kg en intraveneus 0.3 mg/kg (Standing et al., 2011). De rectale en intraveneuze doseringen in deze retrospectieve observationele studie zijn lager dan tot nu toe aanbevolen in diverse overzichten. Er wordt

uitgegaan van een vergelijkbaar effect bij volwassenen en kinderen, maar data hierover zijn niet beschikbaar. Deze studie biedt een goed uitgangspunt voor een hypothese dat lagere dosering bij kinderen adequaat zouden kunnen zijn, maar verder onderzoek naar de kwaliteit van de pijnstilling bij deze doseringen is noodzakelijk.

NSAID en bijwerkingen

In de eerder genoemde Cochrane review gaf diclofenac in vergelijking met andere niet-NSAID (placebo, paracetamol, opioïd) minder misselijkheid en braken (RR 0.6; NNT 7.7 [5.3 tot 14.3]).

Dit wordt bevestigd in de meta-analyse van Michelet, alsmede een opioïdsparend effect (Michelet 2012).

NSAID en bloedingsneiging

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

In de Cochrane review van Standing (2009 en 2011) lijkt geen toename van bloedingsneiging die chirurgische interventie noodzakelijk maakt, toch is meer onderzoek noodzakelijk om dit te bevestigen.

Ernstige bijwerkingen, zoals postoperatieve nabloeding en allergische reactie trad op in minder dan drie op 1000 kinderen die behandeld werden voor acute pijn (0.08%).

NSAID en astma

In de studies van Lesko et al., (1999 en 2002) werd geen toename gevonden in het risico voor opname voor acute bronchospasme door gebruik van ibuprofen bij kinderen onder de twee jaar. Bij kinderen met astma werd geen reductie van de longfunctie gevonden tot 30 minuten na orale inname van diclofenac 1 tot 1.5 mg/kg (Short et al., 2000). In een review van Kanabar et al., (2007) werden deze bevindingen nogmaals bevestigd.

In de Cochrane review van Standing (2009 en 2011) kon geen conclusie worden getrokken of het gebruik van diclofenac bij kinderen met astma een toename van hun klachten geeft, aangezien kinderen met astma in deze studies werden geëxcludeerd of er geen melding van werd gemaakt.

NSAID en botgenezing

In een retrospectieve studie naar het gebruik van ketarolac bij 60 patiënten na scoliose chirurgie, leeftijd gemiddeld 13 jaar, werden in vergelijking met 148 controlepatiënten geen verschil gevonden in botgenezing of postoperatieve bloeding (Vitale et al., 2003). Al eerder werd bij volwassenen onvoldoende aanwijzing gevonden om te stellen dat NSAID'S een significant effect hebben op botgenezing (medicatie volwassenen).

Cox-2 remmers

Er zijn drie dubbelblind gerandomiseerde studies gevonden over het gebruik van Cox-2 remmers bij kinderen. Zij onderzochten rofecoxib en tenoxicam bij (adeno)tonsillectomie. In de studie van Sheeran et al., (2004) bij 45 kinderen vanaf vier jaar, werd geen toegevoegde waarde gevonden op de pijnstilling van rofecoxib 1 mg/kg oraal 30 minuten preoperatief toegediend.

De studie van Bean-Lijwski et al., (2007) vergeleek bij 60 kinderen het gebruik van rofeCoxib 1 mg/kg oraal met dat van hydrocodone 0,2 mg/kg oraal gestart bij ontslag, waarbij rofeCoxib een betere analgesie gaf bij slikpijn. Bij passieve pijn werd geen verschil gevonden.

In de studie van Mendham et al., (1996) werd bij 127 kinderen diclofenac (1 mg/kg rectaal) vergeleken met tenoxicam (0,4 mg intraveneus) met en zonder fentanyl (0.75 microgram/kg iv) voor postoperatieve pijnstilling bij (adeno) tonsillectomie. Tenoxicam alleen gaf significant hogere pijnscores dan de overige groepen. De groep die diclofenac en fentanyl kreeg had significant lagere scores dan de overige groepen. Er was geen verschil in bloedverlies, misselijkheid of braken.

RofeCoxib werd in 2004 uit de handel gehaald vanwege bijwerkingen en tenoxicam is in Nederland niet verkrijgbaar.

Dipyrone (Metamizole)

Dipyrone (sodium methylaminol methanesulfonate) is een anti-pyretisch analgeticum en behoort tot de chemische groep van de phenazonen (phenylpyrazolonen). Het exacte werkingsmechanisme van dipyrone is onduidelijk maar in dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat dipyrone het enzym cyclo-oxygenase (Cox) remt, zowel in perifere weefsels als in het centraal zenuwstelsel. Het middel kwam in 1920 voor het eerst op de markt en werd in de jaren zeventig in diverse landen uit de handel gehaald vanwege de kans op agranulocytose met dodelijke afloop. In de meeste andere Europese landen (waaronder Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk, Polen en Rusland) en diverse Zuid-Amerikaanse landen is het naast paracetamol het meest gebruikte analgeticum, ook bij kinderen. Een aantal studies onderzochten het anti-pyretisch effect van dipyrone bij kinderen.

In een multinational gerandomiseerde trial werden 555 kinderen onderzocht van zes maanden tot acht jaar. Ibuprofen en dipyrone gaven significant meer normalisatie van de temperatuur dan paracetamol (resp. 78, 82 en 68%). Na 4-6 uur was de temperatuur significant lager in de dipyrone groep. (Wong et al., 2001).

In een studie van 80 kinderen van zes maanden tot acht jaar was het effect op koorts van ibuprofen 10mg/ kg oraal significant sterker dan dat van dipyrone 15 mg/kg oraal, met name in de groep met hoge koorts (>39 gr C) (Magni et al., 2011).

In een aantal overzichtsartikelen over het gebruik van analgetica bij kinderen (0 tot 14 jaar) wordt dipyrone als analgeticum genoemd of als rescue medicatie gebruikt (Banos et al., 1999; Cortez, 2006; Bravo Matus et al., 2011). Er werd één artikel gevonden waarin een vergelijkende studie wordt beschreven van 120 kinderen van drie tot zes jaar die verschillende chirurgische ingrepen ondergaan, waarbij ketarolac 1 mg/kg vergeleken wordt met dipyrone 20 mg/kg intraveneus 15 minuten voor aanvang van chirurgie toegediend. In beide groepen waren 40% van de kinderen pijnvrij en ondervonden 55% van de kinderen lichte tot matige pijn (Penuelas-Acuna et al., 2003).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Allegaert, K., Anderson, B.J., Naulaers, G., Hoon, J. de, Verbesselt, R., Debeer, A., Tibboel, D. (2004). Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 191-7.
- Allegaert, K., Anderson, B.J., Verbesselt, B., Debeer, A., Hoon J. de, Devlieger, H. J., Tibboel, D., (2005). Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*, 95 (2), 2319.
- Allegaert, K., Rochette, A., & Veyckemans, K. (2011). Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Pediatric Anesthesia*, 21, 266-73.
- Anand, K.J.S. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates, a review. *Biol. Neonate*, 73, 1-9.
- Anand, K.J.S. (2000). Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med.*, 6, 971-973.
- Anderson, B.J. (1998). What wij dont know about paracetamol in children. Review article. *Paed Anaesth*, 8, 451-60.
- Anderson, B.J. (2004). Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (3), 201217.
- Anderson, B.J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18, 915921.
- Anderson, B.J., & Allegaert, K. (2009). Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Paediatr Anaesth*, 19, 289-95.
- Anderson, B.J., & Holford, N.H. (1997). Rectal paracetamol dosing regimes: determination by computer simulation. *Paed Anaesth*, 7, 451-5.
- Anderson, B.J., Holford, N.H., Woollard, G.A., Kanagasundaram, S., & Mahadevan, M. (1999). Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*, 90, 411-21.
- Anderson, B.J., Pons, G., Authret-Leca, E., Allegaert, K., & Boccard E. (2005). Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Pediatric Anesthesia*, 15, 282292.
- Anderson, B.J., Woolard, G.A., & Holford, N.G.H. (2000). A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharm*, 50, 125-34.
- Anderson, B.J., Woolard, G.A., & Holford, N.H. (1995). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paed Anaesth*, 5, 237-42.
- Arana, A., Morton, N.S., & Hansen, T.G. (2001). Treatment with paracetamol in infants. Review. *Act Anaesth Scand*, 45 (1), 20-9.
- Aubrun, F., Mazoit, J.X., & Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.*, 108 (2), 193-201.
- Autret, E., Dutertre, J.P., Breteau, M., Jonville, A.P., Furet, Y., & Laugier, J. (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol cholhydrate. *Dev Pharmacol Ther*, 20, 129134.
- Baeyer, C.L. von (2009). Childrens self-report of pain intensity: What wij know, where wij are headed. *Pain Res Manag.*, 14 (1), 3945.
- Baeyer, C.L. von, Spagrud, L.J., & Breau, L.M. (2007). Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 127, 140=50.
- Banos, J., Barajas, B., Martin, M.L., Hansen, E., Angeles de Cosd, M., Bosch, F., Dierssen, T. (1999). A survey of postoperative pain treatment in children of 3-14 years. *European Journal of Pain*, 3, 275-282
- Bartocci, M., & Lundeborg, S. (2007). Intravenous paracetamol: the '\Stockholm protocol\' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. *Paediatr Anaesth*, 17, 1120-1.
- Bean-Lijewski, J.D., Kruitbosch, S.H., Hutchinson, L., & Browne, B. (2007). Post-tonsillectomy pain management in children: can wij do better? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 137 (4), 545-51.
- Beasley, R., Clayton, T., Crane, J., Mutius, E. von, Lai, C.K., Montefort, S., & Stewart, A. (2008). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 67 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 372, 1039-48.
- Berry, F.A. (1998). Preemptive analgesia for postop pain. *Paed Anaesth*, 8, 187-88.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Fisher, D.M., Henthorn, T.K., Hall, S.C., & Cote, C.J. (2001). A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology*, 94, 385-89.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Henthorn, T.K., Fisher, D.M., Berkelhamer, M.C., Smith, F.A., Cote, C.J. (1997). Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology*, 87, 244-52.
- Bosenberg, A.T. (1998). Regional anaesthesia- children are different. Editorial. *Paed Anaesth*, 8, 447-50.
- Bouwmeester, N.J., Anand, K.J., Dijk, M. van, Hop, W.C., Boomsma, F., & Tibboel, D. (2001). Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous

- versus intermittent morphine. *Br J Anaesth.*, 87 (3), 390-9.
- Bozkurt, P. (2005). Use of tramadol in children. *Pediatric Anesthesia*, 15, 1041-1047.
- Bravo Matus, C.A., & Flores Zuniga, R.M. (2011). Errors in managing postsurgical pediatric pain in Mexico. *Journal of Pain and palliative carepharmacotherapy*, 25, 160-4.
- Bray, R.J. (1996a). A double blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. *Paed Anaesth*, 6, 121-7.
- Bray, R.J., Woodhams, A.M., Vallis, C.J., & Kelly, P.J. (1996b). Morphine consumption and respiratory depression in children receiving postoperative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. *Paed Anaesth*, 6, 129-34.
- Breau, M.L., & Burkitt, C. (2009). Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manage*, 14, 116-20.
- Bringuier, S., Picot, M.C., Dadure, C., Rochette, A., Raux, O., Boulhais, M., & Capdevila, X. (2009). A prospective comparison of post-surgical behavioral pain scales in preschoolers highlighting the risk of false evaluations. *Pain*, 145, 60-68.
- Broadman, L.M. (1997). Where should advocacy for pediatric patients end and concerns for patients safety begin? Editorial. *Reg Anesth*, 22 (3), 205-8.
- Buttner, W., & Finke, W. (2000). 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*, 10, 303-18.
- Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., & Anand, KJ. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics.*, 115 (6), 1494-500.
- Ceelie, I. (2011a). Pain. Postoperative analgesia in infant and neonates. Academisch proefschrift. Erasmus universiteit, Rotterdam.
- Ceelie, I., James, L.P., Gijsen, V., Mathot, R.A., Ito, S., Tesselaar, C.D., Wildt, S.N. de (2011b). Acute liver failure after recommended doses of acetaminophen in patients with myopathies. *Crit Care Med.*, 39 (4), 678-82.
- Ceelie, I., Wildt, S. de, Dijk, M. van, Berg, M. van der, Bosch, G. van den, Duivenvoorden, H.J., Tibboel, D. (in press). Intravenous paracetamol reduces morphine requirements in neonates and young infants undergoing major non-cardiac surgery; results of a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2), 149-54.
- Chiaretti, A., Viola, L., Pietrini, D., Piastra, M., Savioli, A., Tortorolo, L., Rocco, C. di (2000). Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst*, 16 (2), 93-9.
- Cortez, E.H. (2006). Non-steroidal Anti-inflammatory Analgesics in Children. *Anestesia en México*, 18, 162-164.
- Couto Alencar, A.J., Sanudo, A., Ramos Sampaio, V.M., Pereira Gois, R., Barbosa Benevides, F.A., & Guinsberg, R. (2011). Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Neonatal ed.*, 10, 1136.
- Craven, P.D., Badawi, N., Henderson-Smart, D.J., & O'Brien, M. (2009). Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy (Review). *The Cochrane Library*, 1.
- Czarnecki, M.L., Jandrisevits, M.D., Theiler, S.C., Huth, M.M., & Weisman, S.J. (2004). Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.*, 27 (4), 379-86.
- Dahmani, S. (2011a). Ketamine- may be the last step? *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Dahmani, S., Michelet, S., Abback, P., Wood, C., Brasher, C., Nivoche, Y., & Mantz, J. (2011b). Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paed Anaesth*, 21, 636-652.
- Dijk, M. van (2001). Postoperative pain assessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.
- Dijk, M. van, Bouwmeester, N.J., Duivenvoorden, H.J., Koot, H.M., Tibboel, D., Passchier, J., & Boer, J.B. de (2002). Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3 year old infants: a double-blind randomised controlled trial: Van Dijk M. Postoperative pain assessment in neonates and infants [dissertation]. *Pain.*, 98 (3), 305-13.
- Dijk, M. van, Roothoof, D.W.E., Anand, K.J.S., Guldemon, F., Graaf, J. de, & Simons, S. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: The Comfortneo scale seems promising. *CI J Pain*, 25, 607-16.
- Doherty, D.R., Pascuet, E., Ni, A., Stewart, P., Splinter, W., & Vaillancourt, R. (2010). Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.*, 57 (12), 1078-88
- Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1993a). Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (6), 818-22.
- Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1994). Comparison of different bolus doses of morphine for patient-controlled analgesia in children. *Br J Anaesth*, 72 (2), 160-163.
- Doyle, E., Robinson, D., & Morton, N.S. (1993b). Comparison of patient-controlled analgesia with and without background

- infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (5), 670-3.
- Ecoffey, C. (2012). Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 22, 25-30.
- Ecoffey, C., Lacroix, R., Giauffré, E., Orliaguet, G., & Courreges, P. (2010). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatric Anesthesia*, 20, 1061-1069.
- Engelhardt, T., Steel, E., Johnston, G., & Veitch, D.Y. (2003). Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Pediatric Anesthesia*, 13, 249-52.
- Esmail, Z., Montgomery, C., Courtrn, C., Hamilton, D., & Kestle, J. (1999). Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paed Anaesth*, 9 (4), 321-7.
- Eustace, N., & OHara, B. (2007). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Pediatric Anesthesia*, 17, 464-469.
- Finkel, J.C. (2007). Use of nonsteroidal anti inflammatory drugs in preterm, term neonates and infants: analgesia by consensus? *Paediatr Anaesth.*, 17 (10), 915-917.
- Flandin-Bléty, C., & Barrier, G. (1995). Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paed Anaesth*, 5, 4-46.
- Franson, H.E. (2010). Postoperative patient-controlled analgesia in the pediatric population: a literature review. *AANA J.*, 78 (5), 374-8.
- Freeman, J.A., Doyle, E., Tee Im, N.G., & Morton, N.S. (1993). Topical anaesthesia of the skin: a review. *Paed Anaesth*, 3, 129-38.
- Gauthier, J.C., Finley, G.A., & McGrath, P.J. (1998). Childrens self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. *CI J of Pain*, 14, 116-20.
- Giauffré, E., Dalens, B., & Gombert, M. (1996). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg*, 83, 904-12.
- Gillespie, J.A. (1992). Patient-controlled Analgesia for children: a review. *Paed Anaesth*, 2, 51-59.
- Gimenez, J.C.J., Oliveras, M., Hidalgo, E., Cabañas, M.J., Barroso, C., Moraga, F.A., Toledo, J.S. de (1996). Anesthetic efficacy of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. *The Annals of Pharmacotherapy*, 30, 1235-1237.
- Goldman, L.J. (1995). Complications in regional anaesthesia. Editorial. *Paed Anaesth*, 5, 3-9.
- Gunes, Y., Gunduz, M., Unlugenz, H., Ozalevli, M., & Ozcengiz, D. (2004) Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatric Anesthesia*, 14, 324-328.
- Hahn, T.W., Henneberg, S.W., Holm-Knudsen, R.J., Eriksen, K., Rasmussen, S.N., & Rasmussen, M. (2000). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J of Anaesth*, 85 (4), 512-9.
- Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, & R.E., Sullivan, J.J. (1990). Postoperative analgesia in children: a prospective study in intermittend intramuscular injection versus continuous infusion of morphine. *J of Ped Surg*, 25 (2), 185-90.
- Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., Perez Gutthann, S., Carson, J.L., Griffin, M., Fries, J.T. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 312 (7046), 1563-66.
- Hong, J.Y., Kim, W.O., Koo, B.N., Cho, J.S., Suk, E.H., & Kil, H.K. (2010). Fentanyl-sparing effect of Acetaminophen as a mixture of Fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 113 (3), 672-677.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Jain, A., Lioffi, C., Morton, N., Williams, G. (2012). Good practice in Postoperative and procedural pain. A guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008a). Analgesia review. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 64-78.
- Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008b). Postoperative pain. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 366-3.
- Hullett, B., Chambers, N.A., Pascoe, E.M., & Jonhson, C. (2006). Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Pediatric Anesthesia*, 16, 648-53.
- Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Stricker, B.H. (2003). Determinants for drug prescribing

- to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.*, 58 (10), 701-5.
- Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Strickerf, B.H. (2004). Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J.*, 23 (2), 310-3.
- Kanabar, D., Dale, S., & Rawat, M. (2007). A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther.* 29 (12), 2716-23.
- Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997a). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1-Pharmacokinetics. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 5-11.
- Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997b). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2-Clinical use. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 93-101.
- Kaur, G., Gupta, P., & Kumar, A. (2003). A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 157 (11), 1065-1070.
- Kemper, E.M., Merkus, M., Wierenga, P.C., Rijn, P.C. van, Werff, D. van der, & Lie-A-Huen, L. (2011). Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth.*, 21 (3), 183-9.
- Kinder Ross, A., Eck, J.B., & Tobias, J.D. (2000). Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. Review article. *Anesth Analg*, 91, 16-26.
- Knibbe, C.A.J., & Danhof, M. (2001). Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: Are wij ready for it? *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 9 14.
- Korpela, R., Korvenoja, P., & Meretoja, O.A. (1999). Morphine sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*, 91, 442-447.
- Koscielniak-Nielsen, Z., Hesselbjerg, L., Brushoj, J., Jensen, M.B., & Pedersen, H.S. (1998). EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*, 53 (12), 1218-22.
- Kozer, E., Greenberg, E., Zimmerman, D.R., & Berkovitch, M. (2006). Repeated supratherapeutic doses of paracetamol in children- a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatrica*, 95, 1165-71.
- Krane, E.J., Dalens, B.J., Murat, I., & Murrell, D. (1998). The safety of epidurals placed during general anesthesia. Editorial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23 (5), 433-8.
- Lander, J.A., Weltham, B.J., So, S.S. (2006). EMLA and amethocaine for reduction of childrens Pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systemetic Reviews*, 19 (3), CD004236.
- Lesko, S.M. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109, e20.
- Lesko, S.M., & Mitchell, A.A. (1999). The safety of Acetaminophen and Ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 104 (4), e39.
- Lin, Y.C., Sussman, H.H., & Benitz, W.E. (1997). Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paed Anaesth*, 7, 457-9.
- Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M.J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2009). Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.*, 34 (3), 277-87.
- Lingen, R.A. van, Deinum, H.T., Quak, C.M., Okken, A., & Tibboel, D. (1999a). Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered paracetamol in term infants. *Clin Pharm Ther*, 66, 509-15.
- Lingen, R.A. van, Deinum, J.T., Quak, J.M., Kuizenga, A.J., Dam, J.G. van, Anand, K.J., ... Okken, A. (1999b). Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80, 59-63.
- Lingen, R.A. van, Simons, S.H.P., Anderson, B.J., & Tibboel, D. (2002). The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol*, 29, 511-34.
- Lloyd-Thomas, A.R. (1999). Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther*, 83 (1), 1-20.
- Lloyd-Thomas, A.R., & Howard, R.F. (1994). A pain service for children. *Paed Anaesth*, 4, 3-15.
- Lowe, A.J., Carlin, J.B., Bennett, C.M., Hosking, C.S., Allen, K.J., Robertson, C.F., Dharmage, S.C. (2010). Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *British Medical Journal*, 341, c4616.
- Magni, A.M., Scheffer, D.K., & Bruniera, P. (2011). Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr*, 87 (1), 36-42.
- Maikler, V.E. (1998). Pharmacologic pain management in children: a review of intervention research. *J of Ped Nursing*, 13 (1), 3-14.
- Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S., & Tait, A.R. (2006). The revised FLACC observational pain tool: improved

reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*, 16, 258-65.

Manner, T., Kanto, J., Iisalo, E., Lindberg, R., Viinamäki, O., & Scheinin, M. (1987) 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*, 31 (8), 735-9.

Marel, C.D. van der, Anderson, B.J., Rømsing, J., Jacqz-Aigrain, E., & Tibboel, D. (2004). Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (6), 443-451.

Marel, C.D. van der, Lingen, R.A. van, Pluim, M.A., Scoones, G., Dijk, M. van, Vaandrager, J.M., & Tibboel, D. (2001). Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther.*, 70 (1), 82-90.

Masud, S., Wasnich, R.D., Ruckle, J.L., Garland, W.T., Halpern, S.W., & Mee-Lee, D. (2010). Contribution of a heating element to topical anesthesia patch efficacy prior to vascular access: Results from two randomized, double-blind studies. *J Pain Symptom Manage*, 40 (4), 510-519.

Maunukse, E.L., & Korpela, R. (1986). Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. *Br J of Anaesth*, 58, 1242-5.

McGowen, P.R., May, H., Molnar, Z., & Cunliffe, M. (1998). A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paed Anaesth*, 8, 403-7.

McNeely, J.K., Farber, N.E., & Rusy, L.M. (1997). Epidural analgesia improves outcome following pediatric Fundoplication: a retrospective analysis. *Reg Anesth*, 22, 16-23.

McQuay, H.J., Edwards, J.E., & Moore, R.A. (2002). Evaluating analgesia: the challenges. *Am J Ther*, 9, 179-187

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Jonkman, C.E. (2008a). Het Pijnkaartje, management van acute pijn bij kinderen. Utrecht: Kinderpijn groep Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum.

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Knape, J.T.A. (2008b). Quality improvement: implementation of a pain management policy in a university pediatric hospital. *Pediatric Anesthesia*, 18, 620-62

Mendham, J.E., & Mather, S.J. (1996). Comparison of diclofenac and tenoxicam in postoperative analgesia with and without fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy or tonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia*, 6, 467-473.

Michelet, D., Andreu-Gallien, J., Bensalah, T., Hilly, J., Wood, C., Nivoche, Y., Dahmani, S. (2012). A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.*, 114 (2), 393-406.

Miner, J.R., Moore, J., Gray, R.O., Skinner, L., & Biros, M.H. (2008). Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.*, 15 (12), 1234-40.

Montgomery, J.E., Sutherland, C.J., Kestin, I.G., & Sneyd, J.R. (1996). Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J of Anaesth*, 77, 445-7.

Moore, M.A., Wandless, J.G., & Fell, D. (1990). Paediatric postoperative analgesia. A comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomy. *Anaesthesia*, 45 (2), 156-8.

Morton, N. (1999a). Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J of Anaesth*, 82 (5), 715-7.

Morton, N.S. (1993). Development of a monitoring protocol for the safe use of opioids in children. *Paed Anaesth*, 3, 179-84.

Morton, N.S. (1999b). Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paed Anaesth*, 9, 463-5.

Morton, N.S. (1999c). Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth*, 83, 118-29.

Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, & Orde van Medisch Specialisten (2011). Kwaliteitsindicatoren, Basisset ziekenhuizen 2012. Geraadpleegd op 1 november 2011 via <http://www.igz.nl/zoeken/document.aspx?doc=Basisset+kwaleitsindicatoren+ziekenhuizen+2012&docid=3620>.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2007). Richtlijn Evidence based Richtlijn voor Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen. Geraadpleegd op 1 juni 2011, via <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Pijnmetingenbehandelingvan/tabid/348/language/nl-NL/Default.aspx>

Olkkola, K.T. (1988). Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 44, 128-36.

Oskose, Z., Akcabay, M., Kemaloglu, Y.K., & Sezenler, S. (2000). Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at introduction of anesthesia in children. *Int J of Ped Otorhin*, 53 (3), 207-14.

Ozalevly, M., Unlugenc, H., Tuncer, U., Gunes, Y., & Ozcengiz, D. (2005). Comparison of morphine and tramadol by

- patientcontrolled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatric anesthesia*, 15, 979-84.
- Pendeville, P.E., Montigny, S. von, Dort, J.P., & Veyckemans, F. (2000). Double blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*, 19 (9), 576-82.
- Penuelas-Acuna, J., Oriol-López, S.A., Hernández-Bernal, C.E., & Castelazo Arredondo, J.A. (2003). Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños. *Cir Ciruj*, 71, 50-54.
- Peters, J.W., Bandell Hoekstra, I.E., Huijter Abu-Saad, H., Bouwmeester, J., Meursing, A.E., & Tibboel, D. (1999). Patient controlled analgesia in children and adolescents. *Paed Anaesth*, 9, 235-41.
- Porter, F.L., Wolf, C.M., Gold, J., Lotsoff, D., & Miller, J.P. (1997). Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 100 (4), 626-32.
- Prins, S.A., Dijk, M. van, Leeuwen, P. van, Searle, S., Anderson, B.J., Tibboel, D., & Mathot, R.A.A. (2008). Intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anesthesia*, 18, 582-592.
- Ramelet, A.S., Willie Rees, N., McDonald, S., Bulsara, M.K., & Huijter, H. (2007). Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 17, 1156-1165.
- Rivera-Penera, T. (1997). Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*, 130, 300-4.
- Roelofse, J.A., & Payne, K.A. (1999). Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol*, 16 (7), 441-7.
- Romsing, J., Hertel, S., Harder, A., & Rasmussen, M. (1998). Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paed Anaesth*, 8, 235-9.
- Rømsing, J., Østergaard, D., Senderovitz, T., Drozdiewicz, D., Sonne, J., & Ravn, G. (2001). Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Pediatric Anesthesia*, 11 (2), 205-213.
- Routledge, P., Vale, J.A., Bateman, D.N., Johnston, G.D., Jones, A., Judd, A., ... Proudfoot, A. (1998). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. Editorial. *BMJ*, 317, 1609-10.
- Rubin, K., Sullivan, D., & Sadhasivam, S. (2009). Are peripheral and neuraxial blocks with ultrasound guidance more effective and safe in children? *Pediatric Anesthesia*, 19, 929-6.
- Rusy, L.M., Hainsworth, K.R., Nelson, T.J., Czarnecki, M.L., Tassone, J.C., Thometz, J.G., Weisman, S.J. (2010). Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.*, 110 (5), 1393-8.
- Sawyer, J., Febbraro, S., Masud, S., Ashburn, M.A., & Campbell, J.C. (2009). Heatec lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/ prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*, 102 (2), 210-215.
- Schnabel, A., Pogatzki-Zahn, E., Reichl, S.U., & Zahn, P.K. (2012). Tramadol for postoperative pain treatment in children (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 (1), CD009574.
- Schnabel, A., Zahn, K.Z., & Pogatzki, E.M. (2011). Ketamine-what are the next step. *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Schug, S.A., Sidebotham, D.A., McGuinnety, M., Thomas, J., & Fox, L. (1998). Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient- controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg*, 87 (2), 368-2.
- Scott, L.J., & Perry, C.M. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60 (1), 139-76.
- Semsroth, M. (1990). Postoperative continuous application of morphine is more effective than bolus application for analgosedation in children. *Anaesthesist*, 39 (10), 552-6.
- Shapiro, B.S., Cohen, D.E., Covelman, K.W., Howe, C.J., & Scott, S.M. (1991). Experience of an interdisciplinary pain service. *Pediatrics*, 88 (6), 1226-32.
- Sheeran, P.W., Rose, J.B., Fazi, L.M., Chiavacci, R., & McCormick, L. (2004). RofeCoxib administration to paediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*, 14, 579-83.
- Short, J.A., Barr, C.A., Palmer, C.D., Goddard, J.M., Stack, C.G., & Primhak, R.A. (2000). Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia*, 55 (4), 334-7.
- Singer, A.J., Taira, B.R., Chisena, E.N., Gupta, N., & Chipley, J. (2008). Warm lidocaine/ tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation. *Ann Emerg Med*, 52, 41-47.
- Soltész, S., Dittrich, K., Teschendorf, P., Fuss, I., & Molter, G. (2010). Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with lidocaine-prilocaine patch. *Anaesthesist*, 59 (6), 519-523.
- Standing, J.F., Savage, I., Pritchard, D., & Waddington, M. (2009). Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Review*, 7 (4), CD005538.

- Standing, J.F., Tibboel, D., Korpela, R., & Olkkola, K.T. (2011). Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 112 years. *Pediatric Anesthesia*, 21 (3), 316-324.
- Suresh, S., Barcelona, S.L., Young, N.M., Seligman, I., Heffner, C.L., & Coté, C.J. (2002). Postoperative pain relief in children undergoing tympanomastoid surgery: is a regional block better than opioids? *Anesth Analg.*, 94 (4), 859-862.
- Taddio, A., Gurguis, M.G., & Koren, G. (2002). Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Annals of pharmacotherapy*, 36 (4), 687-692.
- Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., & Koren, G. (1998). A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101 (2), 1-16.
- Taylor, E.M., Boyer, K., & Campbell, F. (2008). Pain in hospitalized children: A prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag.*, 13 (1), 2532.
- Teiria, H. (1994). PCA in paediatric orthopedic patients: influence of NSAID on morphine requirement. *Paed Anaesth*, 4, 87-91.
- Tovar, C. de, Baeyer, C.L. von, Wood, C., Alibeu, J.P., Houfani, M., & Arvieux, C. (2010). Postoperative self-report of pain in children: Interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale. *Pain Res Manag.*, 15 (3), 163168.
- Tzortzopoulou, A., McNicol, E.D., Cepeda, M.S., Francia, M.B., Farhat, T., & Schumann, R. (2011). Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, 5 (10), CD007126.
- Väitänen, H., & Annala, P. (2001). Analgesic efficacy of tramadol 2 mg/ kg for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*, 86 (4), 572-5.
- Vitale, M.G., Choe, J.C., Hwang, M.W., Bauer, R.M., Hyman, J.E., Lee, F.Y., & Roye, D.P. Jr. (2003). Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery. An analysis of complications. *Spine J*, 3, 5562.
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma. Geraadpleegd op 1 juni 2011 via www.vmszorg.nl/.
- Waard de Spek, F.B. van der, Berg, G.M. van der, & Oranje, A.P. (1992). Emla cream: an improved local anesthetic. Review of current literature. *Pediatric Dermatology*, 9 (2), 126-31.
- Walker, S.M. (2008). Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.*, 101 (1), 101-10.
- Weintraud, M., Lundblad, M., Kettner, S.C., Willschke, H., Kapral, S., Lönnqvist, P.A., Marhofer, P. (2009). Ultrasound versus landmark-based technique for ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children: the implications on plasma levels of ropivacaine. *Anesth Analg.*, 108 (5), 1488-92.
- Werff, D.B.M. van der, & Faber, R. (1993). Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatrie. *Tijdschrift Kindergeneeskde*, 61 (2), 44-8.
- Wilson, G.A.M., Brown, J.L., Crabbe, D.G., Hinton, W., Mchugh, P.J., & Stringer, M.D. (2001). Is epidural analgesia associated with improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paed Anaesth*, 11 (1), 65-70.
- Wilson-Smith, E., & Morton, N.S. (2009). Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Pediatric Anesthesia*, 19, 329337.
- Wolf, A.R., & Hughes, D. (1993). Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of iv morphine and extradural bupivacaine. *Br J of Anaesth*, 70, 10-16.
- Wolf, A.R., & Jackman, L. (2011). Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*, 21, 567-576.
- Wong, A., Sibbald, A., Ferrero, F., Plager, M., Santolaya, M.E., Escobar, A.M., Kesselring, G.L. (2001). Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatrica*, 40, 313-324.
- Zwaveling, J., Bubbers, S., Meurs, A.H. van, Schoemaker, R.C., Heel, I.R. van, Vermeij, P., & Burggraaf, J. (2004). Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93, 224227.

Tramadol

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van tramadol bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Aanbeveling -1

Overweeg oraal tramadol als additieve postoperatieve pijnstiller bij mild-matige postoperatieve pijn indien paracetamol en NSAID's niet voldoende zijn.

Geef na luchtwegchirurgie of bij bekende luchtwegproblemen de eerste gift in een klinische setting.

Aanbeveling-subgroep ultra rapid metabolisers

Kies bij patiënten met een vermoeden op ultra rapid metabolisme door Cyp2D6 voor een ander opiaat dan tramadol ter bestrijding van postoperatieve pijn.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van tramadol versus oxycodon/nalbufine/morfine op postoperatieve pijn bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er werden in totaal 11 studies geïncludeerd: één systematische review die 8 RCT's omvatte, en 3 losse RCT's. De cruciale uitkomstmaat voor de besluitvorming was postoperatieve pijn. De belangrijke uitkomstmaten waren rescue analgesie en complicaties (waaronder ademhalingsdepressie, misselijkheid/braken, slaperigheid/sluimeren, obstipatie).

De bevindingen worden apart gepresenteerd voor de vergelijkingen: 1. Tramadol versus morfine, 2. Tramadol versus nalbufine, en 3. Tramadol versus oxycodon. Voor de uitkomstmaat postoperatieve pijn op 0 uur, 4 tot 6 uur, en 24 uur was de algehele bewijskracht zeer laag en kunnen geen eenduidige conclusies getrokken worden.

Voor een aantal gemeten tijdstippen werd de bewijskracht beoordeeld als laag in plaats van zeer laag, maar er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden. Daarom ligt hier een kennislacune. Om verschillende redenen werd er afgewaardeerd, onder andere vanwege risico op bias door de studieopzet, brede betrouwbaarheidsintervallen en kleine patiëntpopulaties.

Wat betreft de belangrijke uitkomstmaat rescue analgesie – die werd gemeten op zowel de verkoever als 24 uur na de operatie – was het bewijs ook zeer laag.

Voor complicaties is de bewijskracht laag tot zeer laag, omdat de studies verschillende soorten complicaties uitlichten (voornamelijk misselijkheid en braken), en binnen deze subcategorieën werden weinig events gerapporteerd. Wat betreft misselijkheid/braken was er voor de vergelijking tramadol versus morfine een klinisch relevant verschil in het voordeel van tramadol. De bewijskracht was laag.

Daarom kan de huidige literatuur geen duidelijke richting geven voor de besluitvorming.

Ook vanuit de volwassenliteratuur is er geen duidelijke ondersteuning voor of tegen tramadol ten opzichte van andere opiaten te vinden.

De Amerikaanse FDA bracht in 2015 een black box waarschuwing uit voor tramadol naar aanleiding van gemelde bijwerkingen. Tussen 1969 en 2015 vonden er 9 incidenten plaats met ademhalingsmogelijkheden, waarvan 3 dodelijk incidenten.

Er is bekend van tramadol dat sommige patiënten ultra-rapid metabolisers van tramadol zijn; op basis van een zeer snel metabolisme door Cyp2D6. Dit komt in op basis van genetische variatie bijvoorbeeld meer voor in bepaalde Noord-Afrikaanse (20-30%) en Griekse (10%) bevolkingsgroepen (in tegenstelling tot 0,8-4,2% bij de Kaukasische en 0,9% bij de Aziatische bevolking) (Frederiksen, 2023). Dit kan zorgen voor een snelle piekspiegel van actieve metabolieten met eventueel een verhoogd risico op bijvoorbeeld respiratoire effecten van de medicatie.

Op basis van bovenstaande factoren geeft het farmacotherapeutisch kompas een waarschuwing dat toediening niet wordt niet aanbevolen bij kinderen met een verminderde ademhalingsfunctie, zoals kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide operatieve ingrepen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor ouders/verzorgers en patiënten zal vermoedelijk geen duidelijke voorkeur bestaan voor het ene opiaat boven het andere.

Wel zijn er bepaalde etnische groepen waar zoals eerder genoemd een ultra rapid metabolisme voor tramadol veel vaker voorkomt; hierin kan rekening gehouden worden bij de keuze voor of tegen dit middel.

Kosten (middelenbeslag)

Bij orale toediening is tramadol iets goedkoper dan alternatieven zoals morfine of oxycodon; deze kosten ontlopen elkaar echter niet veel. Intraveneuze toediening van tramadol wordt over het algemeen niet gebruikt. Aangezien de intraveneuze tramadol iets duurder is vervalt hierbij ook het kostenvoordeel ten opzichte van de andere middelen. Het minimale verschil in kosten zal echter geen beslissende rol spelen in de keuze voor pijnstilling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Gezien de ruime beschikbaarheid van orale tramadol in de dagelijkse praktijk en het feit dat het een veel gebruikt en bekend middel is, zijn er ten aanzien van de implementatie van tramadol geen problemen te verwachten in vergelijking tot andere opiaten.

Rationale van de aanbeveling -1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is sprake van zeer beperkte evidence ten aanzien van tramadol in de postoperatieve fase bij kinderen, in vergelijking met andere opioïden (morfine, nalbufine, oxycodon). Vanuit het laaggradige bewijs dat beschikbaar is, zou er mogelijk een klein voordeel van tramadol kunnen zijn vanwege iets minder misselijkheid. Vanuit de dagelijkse praktijk en op basis van expert opinion acht de werkgroep tramadol minder geschikt bij ernstige postoperatieve pijn, maar kan het bij mild-matige postoperatieve pijn een alternatief zijn voor een sterk opiaat. In de beperkte literatuur die voor de huidige richtlijn werd gevonden

werden geen ernstige complicaties gevonden. Er zijn in het verleden wel case reports (FDA Drug Safety Communication, 2017) geweest van respiratoire events bij tramadol gebruik bij kinderen; op basis van de huidige literatuur is echter onduidelijk hoe dit zich verhoudt tot eventuele respiratoire events bij sterkere opiaten. De aanbeveling geldt daarom om bij verminderde ademhalingsfunctie, de eerste gift tramadol in klinische setting te geven.

Aanbeveling-subgroep ultra rapid metabolisers

Rationale van de aanbeveling: weging van de argumenten voor en tegen de interventie

Een groep die een hoger risico op bijwerkingen heeft, zijn de ultra rapid metabolisers voor tramadol. Zij hebben een groter risico, vanwege de snelle stijging van plasmaspiegels van actieve metabolieten van tramadol. Een ander opiaat kan een geschikt alternatief zijn voor deze groep.

Onderbouwing

Achtergrond

Tramadol wordt momenteel op verschillende wijzen gebruikt bij kinderen voor postoperatieve pijnverlichting. Sommige klinieken gebruiken het vaak, andere veel minder, voornamelijk uit angst voor bijwerkingen. In de Verenigde Staten is het medicijn niet door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor kinderen vanwege het risico op ernstige ademhalingsdepressie (FDA, 2015a; FDA, 2015b). In Nederland is tramadol een veelgebruikt pijnstillend middel bij kinderen. Hier wordt het veiligheidsprofiel en de effectiviteit van tramadol perioperatief vergeleken met sterkere opioïde medicatie.

Conclusies / Summary of Findings

1.1. Tramadol versus morphine

Low GRADE	Tramadol may result in little to no difference in postoperative pain at PACU arrival / 0 hours when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Xing (2019), Hullett (2006), Ozalevi (2005), Umuroglu (2004).</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the postoperative pain at 4 to 6 hours when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Xing (2019), Engelhardt (2003), Ozalevi (2005), Umuroglu (2004).</i>

Low GRADE	Tramadol may result in little to no difference in postoperative pain at 24 hours when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Xing (2019), Engelhardt (2003).</i>

1.2. Tramadol versus nalbuphine

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the postoperative pain at PACU arrival / 0 hours when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Source: <i>Liaqat (2017)</i> .

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the postoperative pain at 4 to 6 hours when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Source: <i>Liaqat (2017)</i> .

No GRADE	No evidence was regarding the effect of tramadol on postoperative pain at 24 hours when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Source: -

1.3. Tramadol versus oxycodone

Low GRADE	Tramadol may result in little to no difference in postoperative pain at PACU arrival / 0 hours when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: <i>Li (2023)</i> .

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on postoperative pain at 4 to 6 hours when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on postoperative pain at 24 hours when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -

2. Number of patients requiring rescue analgesia

2.1. Tramadol versus morphine

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the number of patients requiring rescue analgesia in PACU when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Engelhardt (2003), Hullett (2006), Umuroglu (2004)</i> .

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the number of patients requiring rescue analgesia 24 hours postoperative when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Engelhardt (2003), Hullett (2006), Ozalevli (2005).</i>

2.2. Tramadol versus nalbuphine

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of tramadol on the number of patients requiring rescue analgesia in PACU when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Source: <i>van den Berg (1999).</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of tramadol on the number of patients requiring rescue analgesia 24 hours postoperatively when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Barsoum (1995), Schäffer (1986).</i>

2.3. Tramadol versus oxycodone

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the number of patients requiring rescue analgesia in PACU when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on number of patients requiring rescue analgesia 24 hours postoperatively when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -

3. Complications

3.1. Tramadol versus morphine

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of tramadol on respiratory depression when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Engelhardt (2003) Hullett (2006), Umuroglu (2004), Ozalevi (2005)</i>
Low GRADE	Tramadol may result in reduced nausea/vomiting when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Xing (2019), Umuroglu (2004) and Ozalevli (2005).</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on drowsiness/dozing when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Source: -
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on constipation when compared with morphine in children undergoing a surgical procedure. Source: -

3.2. Tramadol versus nalbuphine

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of tramadol on respiratory depression when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Barsoum (1995), Moyao-Garcia (2009)</i> .

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of tramadol on nausea/vomiting when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Sources: <i>Liaqat (2017), Schäffer (1986), van den Berg (1999)</i> .

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on drowsiness/dozing when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Source: -
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on constipation when compared with nalbuphine in children undergoing a surgical procedure. Source: -

3.3. Tramadol versus oxycodone

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on respiratory depression when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of tramadol on nausea/vomiting when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: <i>Li (2023)</i> .

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on drowsiness/dozing when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tramadol on constipation when compared with oxycodone in children undergoing a surgical procedure. Source: -

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in Table 1, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Different control conditions were used: respectively oxycodone, nalbuphine, and morphine. Patients per arm varied from 40 to 90. The mean age of studies varied from 3 months to 12 years.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Type of study	Population (I/C), mean age	Surgical procedure	Intervention	Control

Schnabel (2015)	Cochrane systematic review; 20 RCTs investigating tramadol for postoperative pain in children and adolescents in comparison to placebo or any other opioid. Two comparisons of interest were studied (for each comparison, 4 RCTs were included): A: Engelhardt 2003; Hullett 2006; Ozalevli 2005; Umuroglu 2004: tramadol vs. morphine, and B: Barsoum 1995; Moyao Garcia 2009; Schäffer 1986; van den Berg 1999: tramadol vs. nalbuphine.	The number of children and adolescents analyzed in the 20 studies ranged from 24 to 152 (1170 in total). <i>Age (range)</i> All children and adolescents aged 0 to 18 years old	Children undergoing surgery. All children aged 0 to 18 years old were included, irrespective of sex or type of surgery.	All RCTs investigating tramadol for postoperative pain in children and adolescents in comparison to placebo or any other opioid.	Respectively morphine and nalbuphine

Engelhardt 2003; Hullett 2006; Ozalevli 2005; Umuroglu 2004	Parallel RCTs assessing the efficacy of tramadol vs. morphine	max. 151 patients studied in total <i>Age (range)</i> 2-14 years; 1-8 years; 6-12 years; and 5-12 years (see evidence table for further specifications)	Children undergoing surgery. All children aged 0 to 18 years old were included, irrespective of sex or type of surgery.	Tramadol: 1 to 2 mg/kg tramadol intravenously	Morphine: 0.1 mg.kg morphine intravenously
Barsoum 1995; Moyao-Garcia 2009; Schäffer 1986; van den Berg 1999.	Parallel RCTs assessing the efficacy of tramadol vs. nalbuphine.	max. 137 patients studied in total <i>Age (range)</i> 2-12 years; 1-10 years; 1-9 years; 8-21 years (see evidence table for further specifications)	Children undergoing surgery. All children aged 0 to 18 years old were included, irrespective of sex or type of surgery.	Tramadol: 0.75 to 3 mg/kg tramadol intravenously or intramuscularly	Nalbuphine: 0.1 to 0.3 mg/kg nalbuphine intravenously or intramuscularly
Li (2023)	RCT	N: 109/89, Age range: 3-month-old to 6-year-old	Children undergoing major surgery including general, urinary, and orthopedic surgery under general anesthesia were recruited	Tramadol at the end of surgery (1 or 0.1 mg.kg ⁻¹ , respectively), then with a parent-controlled intravenous device with fixed bolus doses only (0.5 or 0.05 mg.kg ⁻¹ , respectively), and a 10-min lockout time.	Oxycodone at the end of surgery (1 or 0.1 mg.kg ⁻¹ , respectively), then with a parent-controlled intravenous device with fixed bolus doses only (0.5 or 0.05 mg.kg ⁻¹ , respectively), and a 10-min lockout time.
Liaqat (2017)	RCT	N: 75/75 age range: 1–12 years	Patients undergoing inguinal herniotomy requiring rescue analgesics	Patients were given a single dose of tramadol (2 mg/kg) immediately after surgery.	Patients were given a single dose of nalbuphine (0.2 mg/kg) immediately after surgery.

Xing (2019)	RCT with 4 study arms (normal saline, fentanyl, morphine, and tramadol).	Total study population: age 1 to 12-years <u>1-6 years old</u> N: 40/40, <u>7-12 years old</u> N: 40/40	Pediatric patients after craniotomy procedures	Tramadol group was used with a background infusion of 100 400 µg/kg/h, bolus 100–200 µg/kg.	Morphine group was used with a background infusion of 10–20 µg/kg/h, bolus 10–20 µg/kg;

Results

1. Postoperative pain

1.1. Tramadol versus morphine

1.1.1 Postoperative pain at PACU arrival/ 0 hours

The comparison tramadol versus morphine was studied in the RCT of Xing (2019) and four RCTs included in the SR of Schnabel (2015).

Xing (2019) reported pain intensity at 1 hour after surgery. Two age groups of patients were distinguished: children in the ages of 1-6 years old, and children in the ages of 7-12 years old. Patients aged 1–6 years were evaluated by the Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability Scale (FLACC, 0–10 scores) and the Wong-Baker Faces Scale (WBFS). For patients aged 7–12 years, the Numeric Rating Scale (NRS) and the Wong-Baker Faces Scale (WBFS) were used to assess postoperative pain. The study reported the median and interquartile range (IQR) of respectively the FLACC scale, WBFS, and NRS. Among patients aged 1-6 years old, the postoperative pain scores (median (IQR, and 95% CI)) was respectively FLACC 2 (2 to 4) (95% CI 0.000-0.019) and WBFS 2 (2 to 4) (95% CI 0.000-0.019) for the intervention group (tramadol) and FLACC 2 (1.25 to 2) (95% CI 0.000-0.019) and WBFS 2 (2 to 2) (95% CI 0.000-0.019) for the control group (morphine) 1 hour after surgery. Among patients 7-12 years old, the postoperative pain scores (median (interquartile range)) were respectively WBFS 2 (2 to 4) and NRS 2 (2 to 4) for the intervention group (tramadol) and WBFS 2 (2 to 4) and NRS 2 (2 to 3) for the control group (morphine) 1 hour after surgery. These differences were not considered clinically relevant.

For the SR of **Schnabel (2015)**, we assessed the pain scores of the individual RCTs included.

Hullett (2006) reported pain score at 0 minutes after the operation using the validated Pain Assessment Tool, which scores 0–10. Pain was dichotomized at a score of 6 (≤ 6 and ≥ 6). A score of 6 or higher on the pain assessment tool was scored by 9 (28.1%) patients in the tramadol group (intervention group) and 6 (21.4%) patients in the morphine group (control group).

Ozalevi (2005) reported pain scores on a scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain possible) 1 hour after the surgery. The pain score was in both the tramadol (intervention) and morphine (control) group 3. This difference was not considered clinically relevant. **Umuroglu (2004)** assessed pain using the NRS (scale 0-5) and the Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS). At 1 hour after surgery, the NRS pain

score was respectively 0.40 and 0.25 in the tramadol (intervention) and morphine (control) group. This difference was not considered clinically relevant. The CHEOPS score was respectively 6.2 and 6.1 in the tramadol and morphine group. This difference was not considered clinically relevant.

Engelhardt (2003) did not assess pain at 0 hours post-surgery.

1.1.2 Postoperative pain at 4 to 6 hours

Xing (2019) reported on postoperative pain scores at 4 hours.

For patients aged 1-6 years old, the postoperative pain scores (median (interquartile range)) were respectively FLACC 2 (0.25 to 2) and WBFS 2 (0.5 to 2) for the intervention group (tramadol) and FLACC 1 (0 to 2) and WBFS 0 (0 to 2) for the control group (morphine) 4 hours after surgery.

For patients aged 7-12 years old, the postoperative pain scores (median (interquartile range)) were respectively WBFS 2 (2 to 4) and NRS 2 (2 to 4) for the intervention group (tramadol) and WBFS 0 (0 to 2) and NRS 0 (0 to 2) for the control group (morphine).

From the RCTs included in the SR of **Schnabel (2015)**, three reported pain scores at 4 to 6 hours post-surgery.

Engelhardt (2003) assessed pain (in which a score of 1 = pain free, 5 = worst possible pain) among three groups of patients – in which two groups received respectively 1 and 2 mg/kg tramadol (intervention) and one received morphine (control). At 4 hours post-surgery, patients receiving respectively 1 and 2 mg/kg tramadol (intervention) indicated having a pain score of 2 and 1, whereas patients receiving morphine (control) indicated having a pain score of 2. The difference between 2 mg/kg tramadol and the morphine group was considered clinically relevant in favor of the tramadol group.

Ozalevi (2005) reported pain scores 4 h after the operation on a scale ranging from 0-10 in which 0 refers to no pain and 10 to the worst possible pain ever. The pain scores were respectively 3 in the tramadol group (intervention) and 2 in the morphine group (control) group. This difference is considered clinically relevant in favor of the morphine group. **Umuroglu (2004)** reported pain scores at respectively 4 and 6 hours after the operation. After 4 hours, the NRS pain scores were respectively 0.6 and 0.4 in the tramadol (intervention) and morphine (control) group. Six hours after the operation, the NRS pain scores were respectively 0.15 and 0.30 in the tramadol and morphine groups. This difference was not considered clinically relevant.

Hullett (2006) did not report on postoperative pain at 6 hours.

1.1.3 Postoperative pain at 24 hours

Xing 2019 reported on postoperative pain scores at 24 hours.

Among patients aged 1-6 years old, the median (IQR) FLACC and WBFS scores were respectively 2 (0 to 2) and 2 (0 to 2); and 2 (0 to 2) and 2 (0 to 3.5) in the tramadol and morphine groups 24 hours after surgery, which was not considered clinically relevant.

Among patients aged 7-12 years old, the median (IQR) WBFS and NRS scores were respectively 2 (1 to 2) and 2 (1 to 2); and 2 (0 to 2) and 2 (0 to 2) in the tramadol and morphine groups 24 h after surgery, which was not considered clinically relevant.

From the RCTs included in the SR of **Schnabel (2015)**, only one reported on postoperative pain after 24 hours. **Engelhardt (2003)** reported pain scores of respectively 1 and 1 for the two groups with different doses of tramadol (intervention), and 1 for the group receiving morphine (control group). This difference was not

considered clinically relevant. **Hullett (2006)**, **Ozalevi (2005)**, and **Umuroglu (2004)** did not report on postoperative pain scores after 24 h.

1.2 Tramadol versus nalbuphine

The comparison tramadol versus nalbuphine was studied in the RCT of **Liaqat (2017)** and four RCTs included in the SR of **Schnabel (2015)**.

1.2.1 Postoperative pain at PACU arrival / 0 hours

Liaqat (2017) reported on early postoperative pain scores using the WBFS and presented average pain scores at different time points in a figure. Liaqat solely stated textually that there was a significant difference between pain scores at 0 hours, in which a lower pain score was observed in favor of the nalbuphine group. Findings could not be further used since we could not interpret these correctly. We interpreted the mean pain scores at 0 hours as respectively 0.5 and 0.18 in the tramadol and nalbuphine group. This difference was not considered clinically relevant.

For the SR of **Schnabel (2015)**, we assessed the pain scores of the individual RCTs included. The RCT of **Barsoum (1995)** measured pain using the verbal rating scale (VRS) and was rated as none, slight, moderate or severe. At 1-hour post-surgery the percentage of patients indicating having; severe pain was respectively 64% and 56% in the tramadol and nalbuphine group; moderate pain was respectively 36% and 44% in the tramadol and nalbuphine group; and slight and no pain was 0% and 0% in both groups.

The RCT of **Schäffer (1986)** measured pain using the visual analog scale (VAS) and reported textually that in respectively the tramadol and nalbuphine group 70% of the patients reported having no pain 1-hour post-surgery. This difference was not considered clinically relevant.

Moyao-Garcia (2009) did not report on postoperative pain due to the study outcomes not being compared between groups due to the small number of patients and due to using pain score merely as an indicator for infusion rate with pain medication.

Van den Berg (1999) did not report on postoperative pain at PACU arrival / 0 hours.

Since none of the studies from the SR of **Schnabel (2015)** reported absolute data for pain scores, the clinical relevance could not be assessed.

1.2.2 Postoperative pain at 4 to 6 hours

Liaqat (2017) stated that there were no significant differences between pain scores at 4 hours and onwards. No absolute data was reported in this study, solely figures were presented. At 4 hours, mean pain scores were interpreted as respectively 1.1 and 1.2 in the tramadol (intervention) and nalbuphine (control) group, which was not considered clinically relevant.

In the SR of **Schnabel (2015)**, **Barsoum (1995)** assessed postoperative pain 6 hours postoperative, however solely presented these findings at the percentage of pain reporting pain and did not present further absolute data. In the tramadol group, 96% of the patients reported no pain and 4% of the patients reported having slight pain 6 hours postoperatively. In the nalbuphine group, 81% of the patients reported having no pain and 11% of the patients reported having slight pain, additionally 8% of the patients reported having moderate pain.

Schäffer (1986), **Moyao-Garcia (2009)**, **Van den Berg (1999)** did not report on postoperative pain at 6 hours.

Since none of the studies from the SR of Schnabel (2015) reported absolute data for pain scores, the clinical relevance could not be assessed.

1.2.3 Postoperative pain at 24 hours

Liaqat (2017) did not report on postoperative pain at 24 hours.

In the SR of **Schnabel (2015)**, **Barsoum (1995)** assessed postoperative pain 24 hours postoperative, however solely presented these findings at the percentage of pain reporting pain and did not present further absolute data. Findings showed that in the tramadol group, 100% of the patients reported no pain 24 hours postoperatively, and 96% of the patients in the nalbuphine group reported no pain. Additionally, in the nalbuphine group, 4% of the patients reported having slight pain compared to 0% of the patients in the tramadol group. **Schäffer (1986)**, **Moyao-Garcia (2009)**, **Van den Berg (1999)** did not report on postoperative pain at 24 hours.

Since none of the included studies reported absolute data for pain scores, the clinical relevance could not be assessed.

1.3 Tramadol versus oxycodone

1.3.1 Postoperative pain at PACU arrival/0 hours

The comparison tramadol versus oxycodone was studied in the RCT of Li (2023).

Li (2023) reported pain scores in PACU using the FLACC scale (mean (range)), 10 minutes, 20 minutes, and 30 minutes since extubating. At respectively 10 minutes, 20 minutes, and 30 minutes, the pain scores in PACU were 0 (0 to 2); 0 (0 to 2.25); and 0 (0 to 2.50) in the intervention group (tramadol) and 0 (0 to 2); 0 (0 to 3); and 0 (0 to 3) in the control group (oxycodone). This difference was not considered clinically relevant.

1.3.2. Postoperative pain at 4 to 6, and 24 hours

Li (2023) did not report on postoperative pain at respectively 4 to 6, and 24 hours.

2. Number of patients requiring rescue analgesia

2.1. Tramadol versus morphine

2.1.1. Number of patients requiring rescue analgesia (PACU)

Xing (2019) did not report on rescue analgesia.

In the SR of **Schnabel (2015)**, **Engelhardt (2003)**, **Hullett (2006)**, and **Umuroglu (2004)** reported on rescue analgesia in PACU. The pooled RR was 1.25 (95% CI 0.83 to 1.89). This difference was clinically relevant in favor of morphine.

2.1.2. Number of patients requiring rescue analgesia (24 hours postoperatively)

Xing (2019) did not report on rescue analgesia.

In the SR of **Schnabel (2015)**, **Engelhardt (2003)**, **Hullett (2006)**, and **Ozalevi (2005)** reported on rescue analgesia 24 hours postoperatively. The pooled RR was 1.62 (95% CI 0.65 to 4.04). This difference was considered clinically relevant in favor of morphine.

2.2. Tramadol versus nalbuphine

2.2.1. Number of patients requiring rescue analgesia (PACU)

In the SR of **Schnabel (2015)**, the RCT of **van den Berg (1999)** showed that rescue analgesia in the PACU was required more in the intervention group (tramadol) compared to the nalbuphine group (14 out of 38 versus 11 out of 34). The RR was 1.14 (95% CI 0.60 to 2.16). This difference was not considered clinically relevant.

2.2.2. Number of patients requiring rescue analgesia (24 hours postoperatively)

In the SR of **Schnabel (2015)**, two RCTs (**Barsoum, 1995; Schaffer, 1986**) assessed rescue analgesia 24 hours postoperatively. The RR was 0.63 (95% CI 0.16 to 2.45), which was considered clinically relevant in favor of tramadol.

2.3. Tramadol versus oxycodone

2.3.1. Number of patients requiring rescue analgesia (PACU)

Li (2023) solely reported that neither oxycodone nor tramadol group needed alternative rescue analgesia in PACU.

2.3.2. Number of patients requiring rescue analgesia (24 hours postoperatively)

Li (2023) did not report on the number of patients requiring rescue analgesia (24 hours postoperatively).

3. Complications

3.1. Tramadol versus morphine

3.1.1. Respiratory depression

Xing (2019) reported no difference in changes in respiratory depression between the two groups.

In the SR of **Schnabel (2015)**, all 4 RCTs assessed the number of children with respiratory depression, however solely one mentioned two children suffering respiratory problems in the control group (**Hullett, 2006**). This difference was not considered clinically relevant.

3.1.2. Nausea/vomiting

Xing (2019) reported nausea and vomiting in children aged 1-6 years old and 7-12 years old.

Among children aged 1-6 years old, respectively 5 (12.5%) and 12 (30%) of the patients in the tramadol and morphine groups reported nausea in PACU (RR 0.42, 95% CI 0.16 to 1.07). This difference is considered clinically relevant in favor of the tramadol group. Additionally, among children aged 1-6 years old, respectively 0 (0%) and 2 (5%) of the patients in the tramadol and morphine groups reported vomiting in PACU (RR 0.20, 95% CI 0.01 to 4.04). This difference is considered clinically relevant in favor of the tramadol group.

Among children aged 7-12 years old, respectively 3 (7.5%) and 3 (7.5%) of the patients in the tramadol and morphine groups reported nausea in PACU (RR 1.00, 95% CI 0.21 to 4.66). This difference is not considered clinically relevant. Among children aged 7-12 years old, respectively 2 (5%) and 1 (2.5%) of the patients in the

tramadol and morphine groups reported vomiting in the PACU (RR 0.67, 95% CI 0.12 to 3.78) which is considered clinically relevant in favor of tramadol.

In the SR of **Schnabel (2015)**, PONV in respectively the PACU and at 24 hours postoperatively was assessed by two RCTs (**Umuroglu, 2004**; and **Ozalevli, 2005**).

Umuroglu (2004) reported that in each group (tramadol and morphine) 3 out of 15 patients complained about PONV at PACU. This difference was not considered clinically relevant.

Ozalevli (2005) reported that in the intervention group (tramadol) 3 out of 30 children reported PONV compared to 11 out of 30 children in the morphine group (control) (RR 0.27, 95% CI 0.08 to 0.88). This difference was considered clinically relevant in favor of tramadol.

3.1.3. Drowsiness/dozing

Not reported.

3.1.4. Constipation

Not reported.

3.2. Tramadol versus nalbuphine

3.2.1. Respiratory depression

In the SR of **Schnabel (2015)**, two RCTs (**Barsoum, 1995**; and **Moyao-Garcia, 2009**) assessed respiratory depression, yet in none of these RCTs cases with respiratory depression were reported (RD 0.00, 95% CI -0.07 to 0.07), and is therefore not considered clinically relevant.

3.2.2. Nausea/vomiting

Liaqat (2017) reported vomiting: respectively 10 (13.3%) and 9 (12.0%) of the patients in the tramadol and nalbuphine group indicated vomiting (RR 1.11, 95% CI 0.48 to 2.58), which is considered clinically relevant in favor of the nalbuphine group.

In the SR of **Schnabel (2015)**, two included RCTs (**Schaffer, 1986**; and **van den Berg, 1999**) reported PONV in PACU (RR 1.00, 95% CI 0.50 to 2.01), which was not considered clinically relevant. One RCT (**Barsoum, 1995**) reported PONV at 24 hours postoperatively: 1 out of 25 children in the intervention group (tramadol) suffered from PONV compared to 0 in the control group (treated with nalbuphine). This was not considered clinically relevant.

3.2.3. Drowsiness/dozing

Not reported.

3.2.4. Constipation

Not reported.

3.3. Tramadol versus oxycodone

3.3.1. Respiratory depression

Li (2023) did not report on respiratory depression.

3.3.2. Nausea/vomiting

Li (2023) assessed nausea and vomiting in the PACU. In the tramadol and oxycodone group, respectively 2 (1.8%) and 1 (1.1%) of patients indicated nausea, and 0 and 0 patients indicated vomiting in PACU.

3.3.3. Drowsiness/dozing

Li (2023) did not report on drowsiness/dozing.

3.3.4. Constipation

Li (2023) did not report on constipation.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, since the included studies were RCTs.

1. Postoperative pain

1.1. Tramadol versus morphine

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival / 0 hours** was downgraded by two levels to **LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and the optimal information size (OIS) not met (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 6 hours** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1), conflicting results (inconsistency, -1) and the OIS not met (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by two levels to **LOW** because of study limitations (allocation concealment and loss to follow-up not reported) (risk of bias, -1) and OIS not met (imprecision, -1).

1.2. Tramadol versus nalbuphine

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival / 0 hours** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and OIS not met (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 6 hours** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and OIS not met (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** could not be assessed, as none of the included studies reported absolute pain scores.

1.3. Tramadol versus oxycodone

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival / 0 hours** was downgraded by two levels to **LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and the OIS criteria not met (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 6 hours** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

2. Number of patients requiring rescue analgesia

2.1. Tramadol versus morphine

The level of evidence regarding the outcome measure **number of patients requiring rescue analgesia at PACU** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and because of the confidence interval around the point estimate crossing the upper and lower threshold for clinical relevance (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **number of patients requiring rescue analgesia 24 hours postoperatively** was downgraded by two levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and because of the confidence interval around the point estimate crossing the upper and lower threshold for clinical relevance (imprecision, -2).

2.2. Tramadol versus nalbuphine

The level of evidence regarding the outcome measure **number of patients requiring rescue analgesia in PACU** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and the OIS criteria not met (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **number of patients requiring rescue analgesia 24 hours postoperatively** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and because of the confidence interval around the point estimate crossing the upper and lower threshold for clinical relevance (imprecision, -2).

2.3. Tramadol versus oxycodone

The level of evidence regarding the outcome measure **number of patients requiring rescue analgesia at PACU** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and the OIS criteria not met (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **number of patients requiring rescue analgesia 24 hours postoperatively** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

3. Complications

3.1. Tramadol versus morphine

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory depression** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and a very low number of events (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **nausea/vomiting** was downgraded by two levels to **LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and the confidence interval crossing the clinical decision threshold (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **drowsiness/dozing** and **constipation** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

3.2. Tramadol versus nalbuphine

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory depression** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and no events were reported (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **nausea/vomiting** was downgraded by two levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and the confidence interval crossing both clinical decision thresholds (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **drowsiness/dozing** and **constipation** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

3.3. Tramadol versus oxycodone

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory depression** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **nausea/vomiting** was downgraded by three levels to **VERY LOW** because of study limitations (allocation concealment, funding, conflict of interests, and trial number not reported) (risk of bias, -1) and very few events (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **drowsiness/dozing** and **constipation** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness and risk of tramadol compared to morphine, nalbuphine and oxycodone in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	Tramadol
C:	Morphine/nalbuphine/oxycodone
O:	Postoperative pain Rescue analgesia Complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and rescue analgesia, and complications (respiratory depression, nausea/vomiting, drowsiness/dozing, constipation) as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à scores in PACU / at 0 hours, 4 to 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest).
- Rescue analgesia à number of patients requiring rescue analgesia in PACU and in 24 hours.
- Complications à respiratory depression, nausea/vomiting, drowsiness/dozing, constipation.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 16-07-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 220 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- RCT or systematic review.
- Comparing tramadol with morphine/oxycodone/nalbuphine.
- Study population children undergoing surgery
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published $\geq$ 2014

Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, seven studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included, of which one systematic and eleven randomized controlled trials, of which eight RCTs originated from one systematic review.

Results

One systematic review, in which two comparisons (tramadol vs. morphine; and tramadol vs. nalbuphine) of interest were made, comprised a total of eight RCTs (for each comparison, four RCTs were included), and additionally three RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barsoum MW. Comparison of the efficacy and tolerability of tramadol, pethidine and nalbuphine in children with postoperative pain: an open randomised study. *Clinical Drug Investigation*. 1995 Apr;9:183-90.
- Engelhardt T, Steel E, Johnston G, Veitch DY. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatr Anaesth*. 2003 Mar;13(3):249-52. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00983.x. PMID: 12641688.
- FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. 2015. Access: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>
- FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risks of using the pain medicine tramadol in children aged 17 and younger. 2015. Access: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-evaluating-risks-using-pain-medicine-tramadol-children-aged-17-and>
- Frederiksen T, Areberg J, Schmidt E, Stage TB, Brøsen K. Does ethnicity impact CYP2D6 genotype-phenotype relationships? *Clin Transl Sci*. 2023 Jun;16(6):1012-1020. doi: 10.1111/cts.13506. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36869607; PMCID: PMC10264946.
- Hullett BJ, Chambers NA, Pascoe EM, Johnson C. Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Paediatr Anaesth*. 2006 Jun;16(6):648-53. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01827.x. PMID: 16719881.
- Li S, Xiong H, Jia Y, Li Z, Chen Y, Zhong L, Liu F, Qu S, Du Z, Wang Y, Huang S, Zhao Y, Liu J, Jiang L. Oxycodone vs. tramadol in postoperative parent-controlled intravenous analgesia in children: a prospective, randomized, double-blinded, multiple-center clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 May 3;23(1):152. doi: 10.1186/s12871-023-02054-8. PMID: 37138225; PMCID: PMC10155412.
- Liaqat N, Dar SH. Comparison of single-dose nalbuphine versus tramadol for postoperative pain management in children: a randomized, controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2017 Apr;70(2):184-187. doi: 10.4097/kjae.2017.70.2.184. Epub 2016 Nov

25. PMID: 28367289; PMCID: PMC5370303.

Moyao-García D, Hernández-Palacios JC, Ramírez-Mora JC, Nava-Ocampo AA. A pilot study of nalbuphine versus tramadol administered through continuous intravenous infusion for postoperative pain control in children. Acta Biomed. 2009 Aug;80(2):124-30. PMID: 19848049.

Özalevli M, Unlügenç H, Tuncer U, Güneş Y, Özcengiz D. Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. Paediatr Anaesth. 2005 Nov;15(11):979-84. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01591.x. PMID: 16238560.

Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz FJ, Schönfeld C. Nalbuphin und Tramadol zur postoperativen Schmerzbekämpfung bei Kindern [Nalbuphine and tramadol for the control of postoperative pain in children]. Anaesthesist. 1986 Jul;35(7):408-13. German. PMID: 3092699.

Schnabel A, Reichl SU, Meyer-Frießem C, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Tramadol for postoperative pain treatment in children. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 18;2015(3):CD009574. doi: 10.1002/14651858.CD009574.pub2. PMID: 25785365; PMCID: PMC6464560.

Umuroğlu T, Eti Z, Ciftçi H, Yılmaz Gözü F. Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. Paediatr Anaesth. 2004 Jul;14(7):568-73. doi: 10.1111/j.1460-9592.2004.01223.x. PMID: 15200654.

U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>. Accessed March 8, 2024.

van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. Eur J Anaesthesiol. 1999 Mar;16(3):186-94. doi: 10.1046/j.1365-2346.1999.00451.x. PMID: 10225169.

Xing F, An LX, Xue FS, Zhao CM, Bai YF. Postoperative analgesia for pediatric craniotomy patients: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2019 Apr 11;19(1):53. doi: 10.1186/s12871-019-0722-x. PMID: 30971217; PMCID: PMC6458833.

Opioiden als postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Uitgangsvraag

Opioiden als postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Aanbeveling

Morfine is bij kinderen het opioïd van keuze voor het bestrijden van ernstige pijn na grote ingrepen. Morfinetoediening via continu infuus of middels PCA verdient de voorkeur, in combinatie met paracetamol en/of NSAID. Bij de dosering en bewaking dient rekening gehouden te worden met techniek, leeftijd, gewicht en onderliggend lijden.

Bewakingsadvies: Naast de pijnscore en controles van de ademhaling, is het bewaken van de ademhaling middels ademhaling-/saturatiemonitor gedurende intraveneuze morfinetoediening noodzakelijk bij patiënten :

- in de eerste levensmaand (à terme): bewaking op intensive care, special care of verkoever;
- in de leeftijd van één 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 verkoever 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 verkoever en daarna op de afdeling volstaan.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 1	Morfine is bij kinderen het opioïd van keuze voor het bestrijden van ernstige pijn na grote ingrepen. Morfinetoediening via continu infuus of middels PCA verdient de voorkeur in combinatie met paracetamol en/of NSAID. Bij de dosering en bewaking dient rekening gehouden te worden met techniek, leeftijd, gewicht en onderliggend lijden. <i>Bronnen (Celie, 2011a; A1: Kart et al., 1997a en 1997b; Gillespie, 1992; A2: Korpela et al., 1999; Teiria et al., 1994; Schug et al., 1998; Montgomery et al., 1996, Semsroth, 1990)</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een achtergrond infuus bij PCA geen voordelen biedt. <i>Bronnen (B: Doyle et al., 1993b en 1994; D: Morton, 1999c)</i>

Samenvatting literatuur

Van de opioïden is morfine het opioïd van keuze voor kinderen. Over het gebruik van andere sterk werkende opioïden bij kinderen zijn minder gegevens bekend. Morfinechloride (morfine) kan oraal, subcutaan of intraveneus worden toegediend. Door te combineren met paracetamol en/of NSAID's treedt een

morfinesparend effect op, zoals is aangetoond bij kinderen boven de leeftijd van een jaar. Bijwerkingen door hoge doses opioïden kunnen zo worden verminderd (Ceelie, 2011a; Morton, 1999a; Korpela et al., 1999; Schug et al., 1998; Montgomery et al., 1996; Teiria et al., 1994).

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 en dienen de doseringen morfine te worden berekend op basis van lichaamsgewicht in microgram/kg/1,5. Recente data waarbij gebruik werd gemaakt van populatie farmacokinetische datasets (NON-MEN) bepalen de individuele doseringen. Een verhoogde gevoeligheid voor opioïden in de eerste levensmaanden wordt vooral veroorzaakt door een lage plasma-eiwitbindingscapaciteit, onrijpheid van de lever, een groot verdelingsvolume en ook door een nog onrijpe bloed-hersenbarrière.

Een minimaal effectieve dosis is uit de literatuur niet vast te stellen, veroorzaakt door de grote variabiliteit in patiëntenpopulatie en gebruikte meetinstrumenten. In vele studies wordt tegenwoordig gebruikgemaakt van gevarieerde pijnschalen (comfort scores) en blijkt morfine in belangrijke mate te worden overgedoseerd. 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 microgram/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 mate van ziek zijn (PELOD, ASA score en het geobjectiveerde analgetisch effect (pijnscore) te worden aangepast. In de toekomst zullen individuele doseringsregimes mogelijk beschikbaar komen met als doel individuele efficiëntie en veiligheid (Knibbe et al., 2011).

Recent werd ook door Aubrun de aandacht gevestigd op het titreren van morfine op geleide van pijnscores direct postoperatief. Ondanks het nut van deze techniek, vereist zij in kinderen de nodige expertise en voorzichtigheid. Niet altijd zijn de pijnscores en de feedback van de kinderen betrouwbaar (Aubrun et al., 2012).

In een onderzoek van 181 beademde kinderen van nul tot drie jaar vonden van Dijk et al, geen verschil tussen intraveneus continue en intermitterend toegediend morfine. De neonaten hadden minder morfine nodig dan de oudere kinderen. De groep oudere kinderen vertoonde grote variatie in morfine behoefte. Deze variatie was niet te verklaren door chirurgische stress of ernst van de ziekte (Van Dijk et al., 2002). Wolf et al., (2011) bevestigden dit voor alle synthetische opioïden bij post-cardio chirurgische analgesie en sedatie hoewel zij menen dat er nauwelijks goed uitgevoerde trials beschikbaar zijn.

Hendrickson vond bij 46 kinderen tussen de zes en acht jaar een lagere gemiddeld morfinegebruik per kg per uur en een betere pijnbehandeling middels continue intraveneus morfine in vergelijking met intermitterend intramusculaire toediening. Er deden zich geen ernstige complicaties voor zoals respiratoire depressie. Intramusculair morfine dient in principe niet meer te worden gegeven (Hendrickson et al., 1990).

In een retrospectief onderzoek naar de effectiviteit en complicaties van morfine infusies bij 110 kinderen van 5 maanden tot 17 jaar werd inadequate pijnbehandeling bereikt in de eerste 24 uur bij 65 % van de patiënten, vooral bij patiënten die minder dan 20 microgram/kg/uur toegediend kregen. Er trad geen respiratoire

depressie op. Urineretentie (13.5%) en jeuk (12.7%) waren de meest voorkomende 'minor' complicaties. (Esmail et al., 1999)

Daarnaast kan vanaf de leeftijd van vijf jaar morfine intraveneus als Patient Controlled Analgesia (PCA) worden toegepast. Hierbij kan het kind middels een computergestuurde pomp zichzelf een bolus met morfine toedienen. Er wordt een bolus en een maximale dosering per tijdseenheid ingesteld. Tevens wordt er een lock-out interval (vijf tot tien 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 achtergrond infuus kan leiden tot meer misselijkheid, sedatie en hypoxemie (Doyle et al., 1993a, 1993b en 1994). Het gebruik van een achtergrond infuus is niet bewezen noodzakelijk en het lijkt dan ook dat dit zou afdoen aan de veiligheid van deze techniek (Morton 1999c)

PCA geeft een 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 (Semsroth, 1990; Gillespie, 1992).

Peters vond in een groep van 47 kinderen in de leeftijd van 5 tot 18 jaar een hogere morfine consumptie in de PCA groep in vergelijking met de continue infuus groep, maar geen verschil in pijnscore en bijwerkingen tussen de beide groepen. In een gelijksoortig onderzoek werd bij kinderen van 9 tot 15 jaar een betere pijnbehandeling gevonden met PCA, maar niet bij vijf tot negen jarigen (Bray, 1996).

Het voordeel van PCA boven morfine continue infuus zou dus vooral liggen in de patiënttevredenheid (Franson, 2010).

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 één tot twee maanden als bij kinderen van 1 tot 17 jaar (Kart et al., 1997a en 1997b).

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 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 middels een saturatiemeter eerst op de verkoeper 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 (Morton, 1993; Van Dijk et al, 2002).

Franson pleit in zijn artikel over PCA voor bewaking middels een saturatiemeter bij alle kinderen die opioïden krijgen toegediend.

Morton (1993) beschrijft een monitoringprotocol bij 75 kinderen (5 tot 18 jaar) met PCA waarbij 84% van de SaO₂ registraties (zonder zuurstoftoediening) tussen de 95 tot 100% lagen en 1% onder de limiet van 90% zonder relatie met een te trage ademhalingsfrequentie of oversedatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Allegaert, K., Anderson, B.J., Naulaers, G., Hoon, J. de, Verbesselt, R., Debeer, A., Tibboel, D. (2004). Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 191-7.
- Allegaert, K., Anderson, B.J., Verbesselt, B., Debeer, A., Hoon J. de, Devlieger, H. J., Tibboel, D., (2005). Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*, 95 (2), 2319.
- Allegaert, K., Rochette, A., & Veyckemans, K. (2011). Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Pediatric Anesthesia*, 21, 266-73.
- Anand, K.J.S. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates, a review. *Biol. Neonate*, 73, 1-9.
- Anand, K.J.S. (2000). Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med.*, 6, 971-973.
- Anderson, B.J. (1998). What wij dont know about paracetamol in children. Review article. *Paed Anaesth*, 8, 451-60.
- Anderson, B.J. (2004). Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (3), 201217.
- Anderson, B.J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18, 915921.
- Anderson, B.J., & Allegaert, K. (2009). Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Paediatr Anaesth*, 19, 289-95.
- Anderson, B.J., & Holford, N.H. (1997). Rectal paracetamol dosing regimes: determination by computer simulation. *Paed Anaesth*, 7, 451-5.
- Anderson, B.J., Holford, N.H., Woollard, G.A., Kanagasundaram, S., & Mahadevan, M. (1999). Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*, 90, 411-21.
- Anderson, B.J., Pons, G., Authret-Leca, E., Allegaert, K., & Boccard E. (2005). Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Pediatric Anesthesia*, 15, 282292.
- Anderson, B.J., Woollard, G.A., & Holford, N.G.H. (2000). A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharm*, 50, 125-34.
- Anderson, B.J., Woollard, G.A., & Holford, N.H. (1995). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paed Anaesth*, 5, 237-42.
- Arana, A., Morton, N.S., & Hansen, T.G. (2001). Treatment with paracetamol in infants. Review. *Act Anaesth Scand*, 45 (1), 20-9.
- Aubrun, F., Mazoit, J.X., & Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.*, 108 (2), 193-201.
- Autret, E., Dutertre, J.P., Breteau, M., Jonville, A.P., Furet, Y., & Laugier, J. (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol cholyhydrate. *Dev Pharmacol Ther*, 20, 129134.
- Baeyer, C.L. von (2009). Childrens self-report of pain intensity: What wij know, where wij are headed. *Pain Res Manag.*, 14 (1), 3945.
- Baeyer, C.L. von, Spagrud, L.J., & Breau, L.M. (2007). Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 127, 140=50.
- Banos, J., Barajas, B., Martin, M.L., Hansen, E., Angeles de Cosd, M., Bosch, F., Dierssen, T. (1999). A survey of postoperative pain treatment in children of 3-14 years. *European Journal of Pain*, 3, 275-282
- Bartocci, M., & Lundeborg, S. (2007). Intravenous paracetamol: the '\Stockholm protocol\' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. *Paediatr Anaesth*, 17, 1120-1.
- Bean-Lijewski, J.D., Kruitbosch, S.H., Hutchinson, L., & Browne, B. (2007). Post-tonsillectomy pain management in children: can wij do better? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 137 (4), 545-51.
- Beasley, R., Clayton, T., Crane, J., Mutius, E. von, Lai, C.K., Montefort, S., & Stewart, A. (2008). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 67 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 372, 1039-48.
- Berry, F.A. (1998). Preemptive analgesia for postop pain. *Paed Anaesth*, 8, 187-88.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Fisher, D.M., Henthorn, T.K., Hall, S.C., & Cote, C.J. (2001). A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology*, 94, 385-89.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Henthorn, T.K., Fisher, D.M., Berkelhamer, M.C., Smith, F.A., Cote, C.J. (1997). Twenty-four-

- hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology*, 87, 244-52.
- Bosenberg, A.T. (1998). Regional anaesthesia- children are different. Editorial. *Paed Anaesth*, 8, 447-50.
- Bouwmeester, N.J., Anand, K.J., Dijk, M. van, Hop, W.C., Boomsma, F., & Tibboel, D. (2001). Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth.*, 87 (3), 390-9.
- Bozkurt, P. (2005). Use of tramadol in children. *Pediatric Anesthesia*, 15, 1041-1047.
- Bravo Matus, C.A., & Flores Zuniga, R.M. (2011). Errors in managing postsurgical pediatric pain in Mexico. *Journal of Pain and palliative carepharmacotherapy*, 25, 160-4.
- Bray, R.J. (1996a). A double blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. *Paed Anaesth*, 6, 121-7.
- Bray, R.J., Woodhams, A.M., Vallis, C.J., & Kelly, P.J. (1996b). Morphine consumption and respiratory depression in children receiving postoperative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. *Paed Anaesth*, 6, 129-34.
- Breau, M.L., & Burkitt, C. (2009). Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manage*, 14, 116-20.
- Bringuier, S., Picot, M.C., Dadure, C., Rochette, A., Raux, O., Boulhais, M., & Capdevila, X. (2009). A prospective comparison of post-surgical behavioral pain scales in preschoolers highlighting the risk of false evaluations. *Pain*, 145, 60-68.
- Broadman, L.M. (1997). Where should advocacy for pediatric patients end and concerns for patients safety begin? Editorial. *Reg Anesth*, 22 (3), 205-8.
- Buttner, W., & Finke, W. (2000). 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*, 10, 303-18.
- Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., & Anand, K.J. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics.*, 115 (6), 1494-500.
- Ceelie, I. (2011a). Pain. Postoperative analgesia in infant and neonates. Academisch proefschrift. Erasmus universiteit, Rotterdam.
- Ceelie, I., James, L.P., Gijsen, V., Mathot, R.A., Ito, S., Tesselaar, C.D., Wildt, S.N. de (2011b). Acute liver failure after recommended doses of acetaminophen in patients with myopathies. *Crit Care Med.*, 39 (4), 678-82.
- Ceelie, I., Wildt, S. de, Dijk, M. van, Berg, M. van der, Bosch, G. van den, Duivenvoorden, H.J., Tibboel, D. (in press). Intravenous paracetamol reduces morphine requirements in neonates and young infants undergoing major non-cardiac surgery; results of a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2), 149-54.
- Chiaretti, A., Viola, L., Pietrini, D., Piastra, M., Savioli, A., Tortorolo, L., Rocco, C. di (2000). Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst*, 16 (2), 93-9.
- Cortez, E.H. (2006). Non-steroidal Anti-inflammatory Analgesics in Children. *Anestesia en México*, 18, 162-164.
- Couto Alencar, A.J., Sanudo, A., Ramos Sampaio, V.M., Pereira Gois, R., Barbosa Benevides, F.A., & Guinsberg, R. (2011). Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Neonatal ed.*, 10, 1136.
- Craven, P.D., Badawi, N., Henderson-Smart, D.J., & O'Brien, M. (2009). Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy (Review). *The Cochrane Library*, 1.
- Czarnecki, M.L., Jandrisevits, M.D., Theiler, S.C., Huth, M.M., & Weisman, S.J. (2004). Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.*, 27 (4), 379-86.
- Dahmani, S. (2011a). Ketamine- may be the last step? *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Dahmani, S., Michelet, S., Abback, P., Wood, C., Brasher, C., Nivoche, Y., & Mantz, J. (2011b). Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paed Anaesth*, 21, 636-652.
- Dijk, M. van (2001). Postoperative pain assessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.
- Dijk, M. van, Bouwmeester, N.J., Duivenvoorden, H.J., Koot, H.M., Tibboel, D., Passchier, J., & Boer, J.B. de (2002). Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3 year old infants: a double-blind randomised controlled trial: Van Dijk M. Postoperative pain assessment in neonates and infants [dissertation]. *Pain.*, 98 (3), 305-13.
- Dijk, M. van, Roothoof, D.W.E., Anand, K.J.S., Guldmond, F., Graaf, J. de, & Simons, S. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: The Comfortneo scale seems promising. *CI J Pain*, 25, 607-16.
- Doherty, D.R., Pascuet, E., Ni, A., Stewart, P., Splinter, W., & Vaillancourt, R. (2010). Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.*, 57 (12), 1078-88
- Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1993a). Patient-controlled analgesia with low dose background infusions

after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (6), 818-22.

Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1994). Comparison of different bolus doses of morphine for patient-controlled analgesia in children. *Br J Anaesth*, 72 (2), 160-163.

Doyle, E., Robinson, D., & Morton, N.S. (1993b). Comparison of patient-controlled analgesia with and without background infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (5), 670-3.

Ecoffey, C. (2012). Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 22, 25-30.

Ecoffey, C., Lacroix, R., Giauffré, E., Orliaguet, G., & Courreges, P. (2010). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatric Anesthesia*, 20, 1061-1069

Engelhardt, T., Steel, E., Johnston, G., & Veitch, D.Y. (2003). Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Pediatric Anesthesia*, 13, 249-52.

Esmail, Z., Montgomery, C., Courtrn, C., Hamilton, D., & Kestle, J. (1999). Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paed Anaesth*, 9 (4), 321-7.

Eustace, N., & OHara, B. (2007). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Pediatric Anesthesia*, 17, 464-469.

Finkel, J.C. (2007). Use of nonsteroidal anti inflammatory drugs in preterm, term neonates and infants: analgesia by consensus? *Paediatr Anaesth.*, 17 (10), 915-917.

Flandin-Bléty, C., & Barrier, G. (1995). Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paed Anaesth*, 5, 4-46.

Franson, H.E. (2010). Postoperative patient-controlled analgesia in the pediatric population: a literature review. *AANA J.*, 78 (5), 374-8.

Freeman, J.A., Doyle, E., Tee Im, N.G., & Morton, N.S. (1993). Topical anaesthesia of the skin: a review. *Paed Anaesth*, 3, 129-38.

Gauthier, J.C., Finley, G.A., & McGrath, P.J. (1998). Childrens self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. *CI J of Pain*, 14, 116-20.

Giauffré, E., Dalens, B., & Gombert, M. (1996). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg*, 83, 904-12.

Gillespie, J.A. (1992). Patient-controlled Analgesia for children: a review. *Paed Anaesth*, 2, 51-59.

Gimenez, J.C.J., Oliveras, M., Hidalgo, E., Cabañas, M.J., Barroso, C., Moraga, F.A., Toledo, J.S. de (1996). Anesthetic efficacy of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. *The Annals of Pharmacotherapy*, 30, 1235-1237.

Goldman, L.J. (1995). Complications in regional anaesthesia. Editorial. *Paed Anaesth*, 5, 3-9.

Gunes, Y., Gunduz, M., Unlugenz, H., Ozalevli, M., & Ozcengiz, D. (2004) Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatric Anesthesia*, 14, 324-328.

Hahn, T.W., Henneberg, S.W., Holm-Knudsen, R.J., Eriksen, K., Rasmussen, S.N., & Rasmussen, M. (2000). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J of Anaesth*, 85 (4), 512-9.

Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, & R.E., Sullivan, J.J. (1990). Postoperative analgesia in children: a prospective study in intermittent intramuscular injection versus continuous infusion of morphine. *J of Ped Surg*, 25 (2), 185-90.

Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., Perez Gutthann, S., Carson, J.L., Griffin, M., Fries, J.T. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 312 (7046), 1563-66

Hong, J.Y., Kim, W.O., Koo, B.N., Cho, J.S., Suk, E.H., & Kil, H.K. (2010). Fentanyl-sparing effect of Acetaminophen as a mixture of Fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 113 (3), 672-677.

Howard, R., Carter, R., Curry, J., Jain, A., Liossi, C., Morton, N., Williams, G. (2012). Good practice in Postoperative and procedural pain. A guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland.

Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008a). Analgesia review. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 64-78.

Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008b). Postoperative pain. *Pediatric*

Anesthesia, 18 (1), 3663.

Hullett, B., Chambers, N.A., Pascoe, E.M., & Jonhson, C. (2006). Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Pediatric Anesthesia*, 16, 648-53.

Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Stricker, B.H. (2003). Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.*, 58 (10), 701-5.

Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Strickerf, B.H. (2004). Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J.*, 23 (2), 310-3.

Kanabar, D., Dale, S., & Rawat, M. (2007). A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther.* 29 (12), 2716-23.

Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997a). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1-Pharmacokinetics. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 5-11.

Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997b). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2-Clinical use. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 93-101.

Kaur, G., Gupta, P., & Kumar, A. (2003). A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 157 (11), 1065-1070.

Kemper, E.M., Merkus, M., Wierenga, P.C., Rijn, P.C. van, Werff, D. van der, & Lie-A-Huen, L. (2011). Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth.*, 21 (3), 183-9.

Kinder Ross, A., Eck, J.B., & Tobias, J.D. (2000). Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. Review article. *Anesth Analg*, 91, 16-26.

Knibbe, C.A.J., & Danhof, M. (2001). Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: Are wij ready for it? *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 9 14.

Korpela, R., Korvenoja, P., & Meretoja, O.A. (1999). Morphine sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*, 91, 442-447.

Koscielniak-Nielsen, Z., Hesselbjerg, L., Brushoj, J., Jensen, M.B., & Pedersen, H.S. (1998). EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*, 53 (12), 1218-22.

Kozer, E., Greenberg, E., Zimmerman, D.R., & Berkovitch, M. (2006). Repeated suprathreshold doses of paracetamol in children- a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatrica*, 95, 1165-71.

Krane, E.J., Dalens, B.J., Murat, I., & Murrell, D. (1998). The safety of epidurals placed during general anesthesia. Editorial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23 (5), 433-8.

Lander, J.A., Weltham, B.J., So, S.S. (2006). EMLA and amethocaine for reduction of childrens Pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systemetic Reviews*, 19 (3), CD004236.

Lesko, S.M. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109, e20.

Lesko, S.M., & Mitchell, A.A. (1999). The safety of Acetaminophen and Ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 104 (4), e39.

Lin, Y.C., Sussman, H.H., & Benitz, W.E. (1997). Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paed Anaesth*, 7, 457-9.

Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M.J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2009). Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.*, 34 (3), 277-87.

Lingen, R.A. van, Deinum, H.T., Quak, C.M., Okken, A., & Tibboel, D. (1999a). Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered paracetamol in term infants. *Clin Pharm Ther*, 66, 509-15.

Lingen, R.A. van, Deinum, J.T., Quak, J.M., Kuizenga, A.J., Dam, J.G. van, Anand, K.J., ... Okken, A. (1999b). Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80, 59-63.

Lingen, R.A. van, Simons, S.H.P., Anderson, B.J., & Tibboel, D. (2002). The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol*, 29, 511-34.

Lloyd-Thomas, A.R. (1999). Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther*, 83 (1), 1-20.

Lloyd-Thomas, A.R., & Howard, R.F. (1994). A pain service for children. *Paed Anaesth*, 4, 3-15.

Lowe, A.J., Carlin, J.B., Bennett, C.M., Hosking, C.S., Allen, K.J., Robertson, C.F., Dharmage, S.C. (2010). Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *British Medical Journal*, 341, c4616.

Magni, A.M., Scheffer, D.K., & Bruniera, P. (2011). Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr*, 159 (1), 10-15.

87 (1), 36-42.

Maikler, V.E. (1998). Pharmacologic pain management in children: a review of intervention research. *J of Ped Nursing*, 13 (1), 3-14.

Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S., & Tait, A.R. (2006). The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*, 16, 258-65.

Manner, T., Kanto, J., Iisalo, E., Lindberg, R., Viinamaki, O., & Scheinin, M. (1987) 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*, 31 (8), 735-9.

Marel, C.D. van der, Anderson, B.J., Rømsing, J., Jacqz-Aigrain, E., & Tibboel, D. (2004). Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (6), 443-451.

Marel, C.D. van der, Lingen, R.A. van, Pluim, M.A., Scoones, G., Dijk, M. van, Vaandrager, J.M., & Tibboel, D. (2001). Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther.*, 70 (1), 82-90.

Masud, S., Wasnich, R.D., Ruckle, J.L., Garland, W.T., Halpern, S.W., & Mee-Lee, D. (2010). Contribution of a heating element to topical anesthesia patch efficacy prior to vascular access: Results from two randomized, double-blind studies. *J Pain Symptom Manage*, 40 (4), 510-519.

Maunukela, E.L., & Korpela, R. (1986). Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. *Br J of Anaesth*, 58, 1242-5.

McGowen, P.R., May, H., Molnar, Z., & Cunliffe, M. (1998). A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paed Anaesth*, 8, 403-7.

McNeely, J.K., Farber, N.E., & Rusy, L.M. (1997). Epidural analgesia improves outcome following pediatric Fundoplication: a retrospective analysis. *Reg Anesth*, 22, 16-23.

McQuay, H.J., Edwards, J.E., & Moore, R.A. (2002). Evaluating analgesia: the challenges. *Am J Ther*, 9, 179-187

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Jonkman, C.E. (2008a). Het Pijnkaartje, management van acute pijn bij kinderen. Utrecht: Kinderpijn groep Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum.

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Knappe, J.T.A. (2008b). Quality improvement: implementation of a pain management policy in a university pediatric hospital. *Pediatric Anesthesia*, 18, 620-62

Mendham, J.E., & Mather, S.J. (1996). Comparison of diclofenac and tenoxicam in postoperative analgesia with and without fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy or tonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia*, 6, 467-473.

Michelet, D., Andreu-Gallien, J., Bensalah, T., Hilly, J., Wood, C., Nivoche, Y., Dahmani, S. (2012). A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.*, 114 (2), 393-406.

Miner, J.R., Moore, J., Gray, R.O., Skinner, L., & Biros, M.H. (2008). Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.*, 15 (12), 1234-40.

Montgomery, J.E., Sutherland, C.J., Kestin, I.G., & Sneyd, J.R. (1996). Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J of Anaesth*, 77, 445-7.

Moore, M.A., Wandless, J.G., & Fell, D. (1990). Paediatric postoperative analgesia. A comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomy. *Anaesthesia*, 45 (2), 156-8.

Morton, N. (1999a). Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J of Anaesth*, 82 (5), 715-7.

Morton, N.S. (1993). Development of a monitoring protocol for the safe use of opioids in children. *Paed Anaesth*, 3, 179-84.

Morton, N.S. (1999b). Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paed Anaesth*, 9, 463-5.

Morton, N.S. (1999c). Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth*, 83, 118-29.

Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, & Orde van Medisch Specialisten (2011). Kwaliteitsindicatoren, Basisset ziekenhuizen 2012. Geraadpleegd op 1 november 2011 via <http://www.igz.nl/zoeken/document.aspx?doc=Basisset+kwaleitsindicatoren+ziekenhuizen+2012&docid=3620>.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2007). Richtlijn Evidence based Richtlijn voor Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen. Geraadpleegd op 1 juni 2011, via <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Pijnmetingenbehandelingvan/tabid/348/language/nl-NL/Default.aspx>

Olkola, K.T. (1988). Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 44, 128-

36.

- Oskose, Z., Akcabay, M., Kemaloglu, Y.K., & Sezenler, S. (2000). Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at introduction of anesthesia in children. *Int J of Ped Otorhin*, 53 (3), 207-14.
- Ozalevly, M., Unlugenc, H., Tuncer, U., Gunes, Y., & Ozcengiz, D. (2005). Comparison of morphine and tramadol by patientcontrolled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatric anesthesia*, 15, 979-84.
- Pendeville, P.E., Montigny, S. von, Dort, J.P., & Veyckemans, F. (2000). Double blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*, 19 (9), 576-82.
- Penuelas-Acuna, J., Oriol-López, S.A., Hernández-Bernal, C.E., & Castelazo Arredondo, J.A. (2003). Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños. *Cir Ciruj*, 71, 50-54.
- Peters, J.W., Bandell Hoekstra, I.E., Huijter Abu-Saad, H., Bouwmeester, J., Meursing, A.E., & Tibboel, D. (1999). Patient controlled analgesia in children and adolescents. *Paed Anaesth*, 9, 235-41.
- Porter, F.L., Wolf, C.M., Gold, J., Lotsoff, D., & Miller, J.P. (1997). Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 100 (4), 626-32.
- Prins, S.A., Dijk, M. van, Leeuwen, P. van, Searle, S., Anderson, B.J., Tibboel, D., & Mathot, R.A.A. (2008). Intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anesthesia*, 18, 582-592.
- Ramelet, A.S., Willie Rees, N., McDonald, S., Bulsara, M.K., & Huijter, H. (2007). Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 17, 1156-1165.
- Rivera-Penera, T. (1997). Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*, 130, 300-4.
- Roelofse, J.A., & Payne, K.A. (1999). Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol*, 16 (7), 441-7.
- Romsing, J., Hertel, S., Harder, A., & Rasmussen, M. (1998). Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paed Anaesth*, 8, 235-9.
- Rømsing, J., Østergaard, D., Senderovitz, T., Drozdiewicz, D., Sonne, J., & Ravn, G. (2001). Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Pediatric Anesthesia*, 11 (2), 205-213.
- Routledge, P., Vale, J.A., Bateman, D.N., Johnston, G.D., Jones, A., Judd, A., ... Proudfoot, A. (1998). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. *Editorial. BMJ*, 317, 1609-10.
- Rubin, K., Sullivan, D., & Sadhasivam, S. (2009). Are peripheral and neuraxial blocks with ultrasound guidance more effective and safe in children? *Pediatric Anesthesia*, 19, 929-6.
- Rusy, L.M., Hainsworth, K.R., Nelson, T.J., Czarnecki, M.L., Tassone, J.C., Thometz, J.G., Weisman, S.J. (2010). Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.*, 110 (5), 1393-8.
- Sawyer, J., Febbraro, S., Masud, S., Ashburn, M.A., & Campbell, J.C. (2009). Heatec lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/ prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*, 102 (2), 210-215.
- Schnabel, A., Pogatzki-Zahn, E., Reichl, S.U., & Zahn, P.K. (2012). Tramadol for postoperative pain treatment in children (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 (1), CD009574.
- Schnabel, A., Zahn, K.Z., & Pogatzki, E.M. (2011). Ketamine-what are the next step. *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Schug, S.A., Sidebotham, D.A., McGuinnety, M., Thomas, J., & Fox, L. (1998). Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg*, 87 (2), 368-2.
- Scott, L.J., & Perry, C.M. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60 (1), 139-76.
- Semsroth, M. (1990). Postoperative continuous application of morphine is more effective than bolus application for analgo-sedation in children. *Anaesthesist*, 39 (10), 552-6.
- Shapiro, B.S., Cohen, D.E., Covelman, K.W., Howe, C.J., & Scott, S.M. (1991). Experience of an interdisciplinary pain service. *Pediatrics*, 88 (6), 1226-32.
- Sheeran, P.W., Rose, J.B., Fazi, L.M., Chiavacci, R., & McCormick, L. (2004). Rofecoxib administration to paediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*, 14, 579-83.
- Short, J.A., Barr, C.A., Palmer, C.D., Goddard, J.M., Stack, C.G., & Primhak, R.A. (2000). Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia*, 55 (4), 334-7.
- Singer, A.J., Taira, B.R., Chisena, E.N., Gupta, N., & Chipley, J. (2008). Warm lidocaine/ tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation. *Ann Emerg Med*, 52, 41-47.

- Soltesz, S., Dittrich, K., Teschendorf, P., Fuss, I., & Molter, G. (2010). Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with lidocaine-prilocaine patch. *Anaesthesist*, 59 (6), 519-523.
- Standing, J.F., Savage, I., Pritchard, D., & Waddington, M. (2009). Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Review*, 7 (4), CD005538.
- Standing, J.F., Tibboel, D., Korpela, R., & Olkkola, K.T. (2011). Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 112 years. *Pediatric Anesthesia*, 21 (3), 316-324.
- Suresh, S., Barcelona, S.L., Young, N.M., Seligman, I., Heffner, C.L., & Coté, C.J. (2002). Postoperative pain relief in children undergoing tympanomastoid surgery: is a regional block better than opioids? *Anesth Analg.*, 94 (4), 859-862.
- Taddio, A. Gurguis, M.G., & Koren, G. (2002). Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Annals of pharmacotherapy*, 36 (4), 687-692.
- Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., & Koren, G. (1998). A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101 (2), 1-16.
- Taylor, E.M., Boyer, K., & Campbell, F. (2008). Pain in hospitalized children: A prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag.*, 13 (1), 2532.
- Teiria, H. (1994). PCA in paediatric orthopedic patients: influence of NSAID on morphine requirement. *Paed Anaesth*, 4, 87-91.
- Tovar, C. de, Baeyer, C.L. von, Wood, C., Alibeu, J.P., Houfani, M., & Arvieux, C. (2010). Postoperative self-report of pain in children: Interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale. *Pain Res Manag.*, 15 (3), 163168.
- Tzortzopoulou, A., McNicol, E.D., Cepeda, M.S., Francia, M.B., Farhat, T., & Schumann, R. (2011). Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, 5 (10), CD007126.
- Viitanen, H., & Annala, P. (2001). Analgesic efficacy of tramadol 2 mg/ kg for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*, 86 (4), 572-5.
- Vitale, M.G., Choe, J.C., Hwang, M.W., Bauer, R.M., Hyman, J.E., Lee, F.Y., & Roye, D.P. Jr. (2003). Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery. An analysis of complications. *Spine J*, 3, 5562.
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma. Geraadpleegd op 1 juni 2011 via www.vmszorg.nl/.
- Waard de Spek, F.B. van der, Berg, G.M. van der, & Oranje, A.P. (1992). Emla cream: an improved local anesthetic. Review of current literature. *Pediatric Dermatology*, 9 (2), 126-31.
- Walker, S.M. (2008). Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.*, 101 (1), 101-10.
- Weintraud, M., Lundblad, M., Kettner, S.C., Willschke, H., Kapral, S., Lönnqvist, P.A., Marhofer, P. (2009). Ultrasound versus landmark-based technique for ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children: the implications on plasma levels of ropivacaine. *Anesth Analg.*, 108 (5), 1488-92.
- Werff, D.B.M. van der, & Faber, R. (1993). Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatrie. *Tijdschrift Kindergeneeskd*, 61 (2), 44-8.
- Wilson, G.A.M., Brown, J.L., Crabbe, D.G., Hinton, W., Mchugh, P.J., & Stringer, M.D. (2001). Is epidural analgesia associated with improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paed Anaesth*, 11 (1), 65-70.
- Wilson-Smith, E., & Morton, N.S. (2009). Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Pediatric Anesthesia*, 19, 329337.
- Wolf, A.R., & Hughes, D. (1993). Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of iv morphine and extradural bupivacaine. *Br J of Anaesth*, 70, 10-16.
- Wolf, A.R., & Jackman, L. (2011). Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*, 21, 567-576.
- Wong, A., Sibbald, A., Ferrero, F., Plager, M., Santolaya, M.E., Escobar, A.M., Kesselring, G.L. (2001). Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatrca*, 40, 313-324.
- Zwaveling, J., Bubbers, S., Meurs, A.H. van, Schoemaker, R.C., Heel, I.R. van, Vermeij, P., & Burggraaf, J. (2004). Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93, 224227.

Oxycodone als postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Uitgangsvraag

Oxycodone als postoperatieve pijnbehandeling bij kinderen

Aanbeveling

Oxycodone kan als alternatief voor morfine worden gebruikt bij kinderen vanaf zes jaar die geen intraveneuze toegangsweg (nodig) hebben, met name in de periode na intraveneuze toediening van opioïden.

Overwegingen

Gezien de aanwezigheid van een intraveneuze toegangsweg in de direct postoperatieve periode, is morfine de gebruikelijke keuze voor de behandeling van ernstige pijn postoperatief. Pas na enige dagen, als een intraveneuze toegang minder opportuun is en de pijn verminderd, wordt vaak overgegaan naar orale pijnmedicatie. In het algemeen zijn opioïden dan niet meer noodzakelijk. Echter in een aantal gevallen kan de pijn langere tijd van ernstige aard blijven. Bij die kinderen kan een rotatie naar een oraal opioïd een optie zijn.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 3	Oxycodone is een veilig en effectief analgeticum en een alternatief voor kinderen vanaf zes jaar met ernstige pijn die geen intraveneuze toedieningsweg (nodig) hebben en orale medicatie verdragen. <i>Bronnen (Miner et al., 2008; Czarnecki et al., 2004)</i>

Samenvatting literatuur

Oxycodone is een sterke opioïd agonist voor de behandeling van ernstige pijn. Het is geregistreerd voor kinderen vanaf 12 jaar, maar reeds beschreven bij kinderen vanaf zes jaar (Miner et al., 2008). Oxycodone met gereguleerde afgifte kan gebruikt worden als alternatief voor parenteraal toepasbare opioïden. De maximale plasmaconcentratie wordt na ca 1,5 uur bereikt en de effectiviteit wordt verhoogd in combinatie met NSAID's en paracetamol. Er zijn weinig studies voor handen bij kinderen die het gebruik van oxycodone direct postoperatief beschrijven. Czarnecki et al., (2004) onderzochten retrospectief het gebruik van oxycodone in kinderen van 10 tot 19 jaar die scoliose chirurgie ondergingen. De gemiddelde dagdosis was 1.24 mg/kg/dag. De gemiddelde conversie ratio van parenteraal morfine naar oxycodone was 1:1 en de gemiddelde pijnscores daalde van 4.2/10 naar 3.7/10 met de transitie naar oxycodone. De auteurs concludeerden dat het gebruik van oxycodone veilig en effectief kon worden toegediend in kinderen die scoliose chirurgie ondergingen. Miner vond in een grote RCT met 405 kinderen >6 jaar, een conversie ration van 1,25 oxycodone ten opzichte van intravenous morfine met in beide groepen een onset tijd van 30 minuten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Allegaert, K., Anderson, B.J., Naulaers, G., Hoon, J. de, Verbesselt, R., Debeer, A., Tibboel, D. (2004). Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 191-7.
- Allegaert, K., Anderson, B.J., Verbesselt, B., Debeer, A., Hoon J. de, Devlieger, H. J., Tibboel, D., (2005). Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*, 95 (2), 2319.
- Allegaert, K., Rochette, A., & Veyckemans, K. (2011). Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Pediatric Anesthesia*, 21, 266-73.
- Anand, K.J.S. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates, a review. *Biol. Neonate*, 73, 1-9.
- Anand, K.J.S. (2000). Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med.*, 6, 971-973.
- Anderson, B.J. (1998). What wij dont know about paracetamol in children. Review article. *Paed Anaesth*, 8, 451-60.
- Anderson, B.J. (2004). Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (3), 201217.
- Anderson, B.J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18, 915921.
- Anderson, B.J., & Allegaert, K. (2009). Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Paediatr Anaesth*, 19, 289-95.
- Anderson, B.J., & Holford, N.H. (1997). Rectal paracetamol dosing regimes: determination by computer simulation. *Paed Anaesth*, 7, 451-5.
- Anderson, B.J., Holford, N.H., Woollard, G.A., Kanagasundaram, S., & Mahadevan, M. (1999). Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*, 90, 411-21.
- Anderson, B.J., Pons, G., Authret-Leca, E., Allegaert, K., & Boccard E. (2005). Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Pediatric Anesthesia*, 15, 282292.
- Anderson, B.J., Woollard, G.A., & Holford, N.G.H. (2000). A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharm*, 50, 125-34.
- Anderson, B.J., Woollard, G.A., & Holford, N.H. (1995). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paed Anaesth*, 5, 237-42.
- Arana, A., Morton, N.S., & Hansen, T.G. (2001). Treatment with paracetamol in infants. Review. *Act Anaesth Scand*, 45 (1), 20-9.
- Aubrun, F., Mazoit, J.X., & Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.*, 108 (2), 193-201.
- Autret, E., Dutertre, J.P., Breteau, M., Jonville, A.P., Furet, Y., & Laugier, J. (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol cholyhydrate. *Dev Pharmacol Ther*, 20, 129134.
- Baeyer, C.L. von (2009). Childrens self-report of pain intensity: What wij know, where wij are headed. *Pain Res Manag.*, 14 (1), 3945.
- Baeyer, C.L. von, Spagrud, L.J., & Breau, L.M. (2007). Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 127, 140=50.
- Banos, J., Barajas, B., Martin, M.L., Hansen, E., Angeles de Cosd, M., Bosch, F., Dierssen, T. (1999). A survey of postoperative pain treatment in children of 3-14 years. *European Journal of Pain*, 3, 275-282
- Bartocci, M., & Lundeborg, S. (2007). Intravenous paracetamol: the '\Stockholm protocol\' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. *Paediatr Anaesth*, 17, 1120-1.
- Bean-Lijewski, J.D., Kruitbosch, S.H., Hutchinson, L., & Browne, B. (2007). Post-tonsillectomy pain management in children: can wij do better? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 137 (4), 545-51.
- Beasley, R., Clayton, T., Crane, J., Mutius, E. von, Lai, C.K., Montefort, S., & Stewart, A. (2008). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 67 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 372, 1039-48.
- Berry, F.A. (1998). Preemptive analgesia for postop pain. *Paed Anaesth*, 8, 187-88.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Fisher, D.M., Henthorn, T.K., Hall, S.C., & Cote, C.J. (2001). A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology*, 94, 385-89.
- Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Henthorn, T.K., Fisher, D.M., Berkelhamer, M.C., Smith, F.A., Cote, C.J. (1997). Twenty-four-

- hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology*, 87, 244-52.
- Bosenberg, A.T. (1998). Regional anaesthesia- children are different. Editorial. *Paed Anaesth*, 8, 447-50.
- Bouwmeester, N.J., Anand, K.J., Dijk, M. van, Hop, W.C., Boomsma, F., & Tibboel, D. (2001). Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth.*, 87 (3), 390-9.
- Bozkurt, P. (2005). Use of tramadol in children. *Pediatric Anesthesia*, 15, 1041-1047.
- Bravo Matus, C.A., & Flores Zuniga, R.M. (2011). Errors in managing postsurgical pediatric pain in Mexico. *Journal of Pain and palliative carepharmacotherapy*, 25, 160-4.
- Bray, R.J. (1996a). A double blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. *Paed Anaesth*, 6, 121-7.
- Bray, R.J., Woodhams, A.M., Vallis, C.J., & Kelly, P.J. (1996b). Morphine consumption and respiratory depression in children receiving postoperative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. *Paed Anaesth*, 6, 129-34.
- Breau, M.L., & Burkitt, C. (2009). Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manage*, 14, 116-20.
- Bringuier, S., Picot, M.C., Dadure, C., Rochette, A., Raux, O., Boulhais, M., & Capdevila, X. (2009). A prospective comparison of post-surgical behavioral pain scales in preschoolers highlighting the risk of false evaluations. *Pain*, 145, 60-68.
- Broadman, L.M. (1997). Where should advocacy for pediatric patients end and concerns for patients safety begin? Editorial. *Reg Anesth*, 22 (3), 205-8.
- Buttner, W., & Finke, W. (2000). 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*, 10, 303-18.
- Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., & Anand, K.J. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics.*, 115 (6), 1494-500.
- Ceelie, I. (2011a). Pain. Postoperative analgesia in infant and neonates. Academisch proefschrift. Erasmus universiteit, Rotterdam.
- Ceelie, I., James, L.P., Gijsen, V., Mathot, R.A., Ito, S., Tesselaar, C.D., Wildt, S.N. de (2011b). Acute liver failure after recommended doses of acetaminophen in patients with myopathies. *Crit Care Med.*, 39 (4), 678-82.
- Ceelie, I., Wildt, S. de, Dijk, M. van, Berg, M. van der, Bosch, G. van den, Duivenvoorden, H.J., Tibboel, D. (in press). Intravenous paracetamol reduces morphine requirements in neonates and young infants undergoing major non-cardiac surgery; results of a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(2), 149-54.
- Chiaretti, A., Viola, L., Pietrini, D., Piastra, M., Savioli, A., Tortorolo, L., Rocco, C. di (2000). Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst*, 16 (2), 93-9.
- Cortez, E.H. (2006). Non-steroidal Anti-inflammatory Analgesics in Children. *Anestesia en México*, 18, 162-164.
- Couto Alencar, A.J., Sanudo, A., Ramos Sampaio, V.M., Pereira Gois, R., Barbosa Benevides, F.A., & Guinsberg, R. (2011). Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Neonatal ed.*, 10, 1136.
- Craven, P.D., Badawi, N., Henderson-Smart, D.J., & O'Brien, M. (2009). Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy (Review). *The Cochrane Library*, 1.
- Czarnecki, M.L., Jandrisevits, M.D., Theiler, S.C., Huth, M.M., & Weisman, S.J. (2004). Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.*, 27 (4), 379-86.
- Dahmani, S. (2011a). Ketamine- may be the last step? *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Dahmani, S., Michelet, S., Abback, P., Wood, C., Brasher, C., Nivoche, Y., & Mantz, J. (2011b). Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paed Anaesth*, 21, 636-652.
- Dijk, M. van (2001). Postoperative pain assessment in neonates and infants [dissertation]. Rotterdam: Erasmus Univ.
- Dijk, M. van, Bouwmeester, N.J., Duivenvoorden, H.J., Koot, H.M., Tibboel, D., Passchier, J., & Boer, J.B. de (2002). Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3 year old infants: a double-blind randomised controlled trial: Van Dijk M. Postoperative pain assessment in neonates and infants [dissertation]. *Pain.*, 98 (3), 305-13.
- Dijk, M. van, Roothoof, D.W.E., Anand, K.J.S., Guldmond, F., Graaf, J. de, & Simons, S. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: The Comfortneo scale seems promising. *CI J Pain*, 25, 607-16.
- Doherty, D.R., Pascuet, E., Ni, A., Stewart, P., Splinter, W., & Vaillancourt, R. (2010). Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.*, 57 (12), 1078-88
- Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1993a). Patient-controlled analgesia with low dose background infusions

after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (6), 818-22.

Doyle, E., Mottart, K.J., Marshall, C., & Morton, N.S. (1994). Comparison of different bolus doses of morphine for patient-controlled analgesia in children. *Br J Anaesth*, 72 (2), 160-163.

Doyle, E., Robinson, D., & Morton, N.S. (1993b). Comparison of patient-controlled analgesia with and without background infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth*, 71 (5), 670-3.

Ecoffey, C. (2012). Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 22, 25-30.

Ecoffey, C., Lacroix, R., Giauffré, E., Orliaguet, G., & Courreges, P. (2010). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatric Anesthesia*, 20, 1061-1069

Engelhardt, T., Steel, E., Johnston, G., & Veitch, D.Y. (2003). Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Pediatric Anesthesia*, 13, 249-52.

Esmail, Z., Montgomery, C., Courtrn, C., Hamilton, D., & Kestle, J. (1999). Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paed Anaesth*, 9 (4), 321-7.

Eustace, N., & OHara, B. (2007). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Pediatric Anesthesia*, 17, 464-469.

Finkel, J.C. (2007). Use of nonsteroidal anti inflammatory drugs in preterm, term neonates and infants: analgesia by consensus? *Paediatr Anaesth.*, 17 (10), 915-917.

Flandin-Bléty, C., & Barrier, G. (1995). Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paed Anaesth*, 5, 4-46.

Franson, H.E. (2010). Postoperative patient-controlled analgesia in the pediatric population: a literature review. *AANA J.*, 78 (5), 374-8.

Freeman, J.A., Doyle, E., Tee Im, N.G., & Morton, N.S. (1993). Topical anaesthesia of the skin: a review. *Paed Anaesth*, 3, 129-38.

Gauthier, J.C., Finley, G.A., & McGrath, P.J. (1998). Childrens self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. *CI J of Pain*, 14, 116-20.

Giauffré, E., Dalens, B., & Gombert, M. (1996). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg*, 83, 904-12.

Gillespie, J.A. (1992). Patient-controlled Analgesia for children: a review. *Paed Anaesth*, 2, 51-59.

Gimenez, J.C.J., Oliveras, M., Hidalgo, E., Cabañas, M.J., Barroso, C., Moraga, F.A., Toledo, J.S. de (1996). Anesthetic efficiency of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. *The Annals of Pharmacotherapy*, 30, 1235-1237.

Goldman, L.J. (1995). Complications in regional anaesthesia. Editorial. *Paed Anaesth*, 5, 3-9.

Gunes, Y., Gunduz, M., Unlugenz, H., Ozalevli, M., & Ozcengiz, D. (2004) Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatric Anesthesia*, 14, 324-328.

Hahn, T.W., Henneberg, S.W., Holm-Knudsen, R.J., Eriksen, K., Rasmussen, S.N., & Rasmussen, M. (2000). Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J of Anaesth*, 85 (4), 512-9.

Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, & R.E., Sullivan, J.J. (1990). Postoperative analgesia in children: a prospective study in intermittent intramuscular injection versus continuous infusion of morphine. *J of Ped Surg*, 25 (2), 185-90.

Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., Perez Gutthann, S., Carson, J.L., Griffin, M., Fries, J.T. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 312 (7046), 1563-66

Hong, J.Y., Kim, W.O., Koo, B.N., Cho, J.S., Suk, E.H., & Kil, H.K. (2010). Fentanyl-sparing effect of Acetaminophen as a mixture of Fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 113 (3), 672-677.

Howard, R., Carter, R., Curry, J., Jain, A., Liossi, C., Morton, N., Williams, G. (2012). Good practice in Postoperative and procedural pain. A guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland.

Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008a). Analgesia review. *Pediatric Anesthesia*, 18 (1), 64-78.

Howard, R., Carter, R., Curry, J., Morton, N., Rivett, K., Rose, M., Williams, G. (2008b). Postoperative pain. *Pediatric*

Anesthesia, 18 (1), 3663.

Hullett, B., Chambers, N.A., Pascoe, E.M., & Jonhson, C. (2006). Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Pediatric Anesthesia*, 16, 648-53.

Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Stricker, B.H. (2003). Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.*, 58 (10), 701-5.

Jong, G.W. t, Eland, I.A., Sturkenboom, M.C., Anker, J.N. van den, & Strickerf, B.H. (2004). Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J.*, 23 (2), 310-3.

Kanabar, D., Dale, S., & Rawat, M. (2007). A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther.* 29 (12), 2716-23.

Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997a). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1-Pharmacokinetics. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 5-11.

Kart, T., Christrup, L.L., & Rasmussen, M. (1997b). Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2-Clinical use. Review article. *Paed Anaesth*, 7, 93-101.

Kaur, G., Gupta, P., & Kumar, A. (2003). A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 157 (11), 1065-1070.

Kemper, E.M., Merkus, M., Wierenga, P.C., Rijn, P.C. van, Werff, D. van der, & Lie-A-Huen, L. (2011). Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth.*, 21 (3), 183-9.

Kinder Ross, A., Eck, J.B., & Tobias, J.D. (2000). Pediatric regional anesthesia: beyond the caudal. Review article. *Anesth Analg*, 91, 16-26.

Knibbe, C.A.J., & Danhof, M. (2001). Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: Are wij ready for it? *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 9 14.

Korpela, R., Korvenoja, P., & Meretoja, O.A. (1999). Morphine sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*, 91, 442-447.

Koscielniak-Nielsen, Z., Hesselbjerg, L., Brushoj, J., Jensen, M.B., & Pedersen, H.S. (1998). EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*, 53 (12), 1218-22.

Kozer, E., Greenberg, E., Zimmerman, D.R., & Berkovitch, M. (2006). Repeated suprathreshold doses of paracetamol in children- a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatrica*, 95, 1165-71.

Krane, E.J., Dalens, B.J., Murat, I., & Murrell, D. (1998). The safety of epidurals placed during general anesthesia. Editorial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23 (5), 433-8.

Lander, J.A., Weltham, B.J., So, S.S. (2006). EMLA and amethocaine for reduction of childrens Pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systemetic Reviews*, 19 (3), CD004236.

Lesko, S.M. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109, e20.

Lesko, S.M., & Mitchell, A.A. (1999). The safety of Acetaminophen and Ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 104 (4), e39.

Lin, Y.C., Sussman, H.H., & Benitz, W.E. (1997). Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paed Anaesth*, 7, 457-9.

Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M.J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2009). Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.*, 34 (3), 277-87.

Lingen, R.A. van, Deinum, H.T., Quak, C.M., Okken, A., & Tibboel, D. (1999a). Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered paracetamol in term infants. *Clin Pharm Ther*, 66, 509-15.

Lingen, R.A. van, Deinum, J.T., Quak, J.M., Kuizenga, A.J., Dam, J.G. van, Anand, K.J., ... Okken, A. (1999b). Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80, 59-63.

Lingen, R.A. van, Simons, S.H.P., Anderson, B.J., & Tibboel, D. (2002). The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol*, 29, 511-34.

Lloyd-Thomas, A.R. (1999). Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacol Ther*, 83 (1), 1-20.

Lloyd-Thomas, A.R., & Howard, R.F. (1994). A pain service for children. *Paed Anaesth*, 4, 3-15.

Lowe, A.J., Carlin, J.B., Bennett, C.M., Hosking, C.S., Allen, K.J., Robertson, C.F., Dharmage, S.C. (2010). Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *British Medical Journal*, 341, c4616.

Magni, A.M., Scheffer, D.K., & Bruniera, P. (2011). Antipyretic effect of ibuprofen and dipyrone in febrile children. *J Pediatr*, 160 (1), 10-15.

87 (1), 36-42.

Maikler, V.E. (1998). Pharmacologic pain management in children: a review of intervention research. *J of Ped Nursing*, 13 (1), 3-14.

Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S., & Tait, A.R. (2006). The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*, 16, 258-65.

Manner, T., Kanto, J., Iisalo, E., Lindberg, R., Viinamäki, O., & Scheinin, M. (1987) 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*, 31 (8), 735-9.

Marel, C.D. van der, Anderson, B.J., Rømsing, J., Jacqz-Aigrain, E., & Tibboel, D. (2004). Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatric Anesthesia*, 14 (6), 443-451.

Marel, C.D. van der, Lingen, R.A. van, Pluim, M.A., Scoones, G., Dijk, M. van, Vaandrager, J.M., & Tibboel, D. (2001). Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther.*, 70 (1), 82-90.

Masud, S., Wasnich, R.D., Ruckle, J.L., Garland, W.T., Halpern, S.W., & Mee-Lee, D. (2010). Contribution of a heating element to topical anesthesia patch efficacy prior to vascular access: Results from two randomized, double-blind studies. *J Pain Symptom Manage*, 40 (4), 510-519.

Maunukela, E.L., & Korpela, R. (1986). Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. *Br J of Anaesth*, 58, 1242-5.

McGowen, P.R., May, H., Molnar, Z., & Cunliffe, M. (1998). A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paed Anaesth*, 8, 403-7.

McNeely, J.K., Farber, N.E., & Rusy, L.M. (1997). Epidural analgesia improves outcome following pediatric Fundoplication: a retrospective analysis. *Reg Anesth*, 22, 16-23.

McQuay, H.J., Edwards, J.E., & Moore, R.A. (2002). Evaluating analgesia: the challenges. *Am J Ther*, 9, 179-187

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Jonkman, C.E. (2008a). Het Pijnkaartje, management van acute pijn bij kinderen. Utrecht: Kinderpijn groep Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum.

Megens, J.H.A.M., Werff, D.B.M. van der, & Knappe, J.T.A. (2008b). Quality improvement: implementation of a pain management policy in a university pediatric hospital. *Pediatric Anesthesia*, 18, 620-62

Mendham, J.E., & Mather, S.J. (1996). Comparison of diclofenac and tenoxicam in postoperative analgesia with and without fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy or tonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia*, 6, 467-473.

Michelet, D., Andreu-Gallien, J., Bensalah, T., Hilly, J., Wood, C., Nivoche, Y., Dahmani, S. (2012). A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.*, 114 (2), 393-406.

Miner, J.R., Moore, J., Gray, R.O., Skinner, L., & Biros, M.H. (2008). Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.*, 15 (12), 1234-40.

Montgomery, J.E., Sutherland, C.J., Kestin, I.G., & Sneyd, J.R. (1996). Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J of Anaesth*, 77, 445-7.

Moore, M.A., Wandless, J.G., & Fell, D. (1990). Paediatric postoperative analgesia. A comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomy. *Anaesthesia*, 45 (2), 156-8.

Morton, N. (1999a). Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J of Anaesth*, 82 (5), 715-7.

Morton, N.S. (1993). Development of a monitoring protocol for the safe use of opioids in children. *Paed Anaesth*, 3, 179-84.

Morton, N.S. (1999b). Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paed Anaesth*, 9, 463-5.

Morton, N.S. (1999c). Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth*, 83, 118-29.

Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, & Orde van Medisch Specialisten (2011). Kwaliteitsindicatoren, Basisset ziekenhuizen 2012. Geraadpleegd op 1 november 2011 via <http://www.igz.nl/zoeken/document.aspx?doc=Basisset+kwaleitsindicatoren+ziekenhuizen+2012&docid=3620>.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2007). Richtlijn Evidence based Richtlijn voor Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen. Geraadpleegd op 1 juni 2011, via

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Pijnmetingenbehandelingvan/tabid/348/language/nl-NL/Default.aspx>

Olkkola, K.T. (1988). Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 44, 128-

36.

- Oskose, Z., Akcabay, M., Kemaloglu, Y.K., & Sezenler, S. (2000). Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at introduction of anesthesia in children. *Int J of Ped Otorhin*, 53 (3), 207-14.
- Ozalevly, M., Unlugenc, H., Tuncer, U., Gunes, Y., & Ozcengiz, D. (2005). Comparison of morphine and tramadol by patientcontrolled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatric anesthesia*, 15, 979-84.
- Pendeville, P.E., Montigny, S. von, Dort, J.P., & Veyckemans, F. (2000). Double blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*, 19 (9), 576-82.
- Penuelas-Acuna, J., Oriol-López, S.A., Hernández-Bernal, C.E., & Castelazo Arredondo, J.A. (2003). Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños. *Cir Ciruj*, 71, 50-54.
- Peters, J.W., Bandell Hoekstra, I.E., Huijter Abu-Saad, H., Bouwmeester, J., Meursing, A.E., & Tibboel, D. (1999). Patient controlled analgesia in children and adolescents. *Paed Anaesth*, 9, 235-41.
- Porter, F.L., Wolf, C.M., Gold, J., Lotsoff, D., & Miller, J.P. (1997). Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 100 (4), 626-32.
- Prins, S.A., Dijk, M. van, Leeuwen, P. van, Searle, S., Anderson, B.J., Tibboel, D., & Mathot, R.A.A. (2008). Intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anesthesia*, 18, 582-592.
- Ramelet, A.S., Willie Rees, N., McDonald, S., Bulsara, M.K., & Huijter, H. (2007). Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 17, 1156-1165.
- Rivera-Penera, T. (1997). Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr*, 130, 300-4.
- Roelofse, J.A., & Payne, K.A. (1999). Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol*, 16 (7), 441-7.
- Romsing, J., Hertel, S., Harder, A., & Rasmussen, M. (1998). Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paed Anaesth*, 8, 235-9.
- Rømsing, J., Østergaard, D., Senderovitz, T., Drozdiewicz, D., Sonne, J., & Ravn, G. (2001). Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Pediatric Anesthesia*, 11 (2), 205-213.
- Routledge, P., Vale, J.A., Bateman, D.N., Johnston, G.D., Jones, A., Judd, A., ... Proudfoot, A. (1998). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. *Editorial. BMJ*, 317, 1609-10.
- Rubin, K., Sullivan, D., & Sadhasivam, S. (2009). Are peripheral and neuraxial blocks with ultrasound guidance more effective and safe in children? *Pediatric Anesthesia*, 19, 929-6.
- Rusy, L.M., Hainsworth, K.R., Nelson, T.J., Czarnecki, M.L., Tassone, J.C., Thometz, J.G., Weisman, S.J. (2010). Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.*, 110 (5), 1393-8.
- Sawyer, J., Febbraro, S., Masud, S., Ashburn, M.A., & Campbell, J.C. (2009). Heatec lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/ prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*, 102 (2), 210-215.
- Schnabel, A., Pogatzki-Zahn, E., Reichl, S.U., & Zahn, P.K. (2012). Tramadol for postoperative pain treatment in children (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 (1), CD009574.
- Schnabel, A., Zahn, K.Z., & Pogatzki, E.M. (2011). Ketamine-what are the next step. *Paed Anaesth*, 21, 1080-1081.
- Schug, S.A., Sidebotham, D.A., McGuinnety, M., Thomas, J., & Fox, L. (1998). Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient- controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg*, 87 (2), 368-2.
- Scott, L.J., & Perry, C.M. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60 (1), 139-76.
- Semsroth, M. (1990). Postoperative continuous application of morphine is more effective than bolus application for analgo-sedation in children. *Anaesthesist*, 39 (10), 552-6.
- Shapiro, B.S., Cohen, D.E., Covelman, K.W., Howe, C.J., & Scott, S.M. (1991). Experience of an interdisciplinary pain service. *Pediatrics*, 88 (6), 1226-32.
- Sheeran, P.W., Rose, J.B., Fazi, L.M., Chiavacci, R., & McCormick, L. (2004). RofeCoxib administration to paediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*, 14, 579-83.
- Short, J.A., Barr, C.A., Palmer, C.D., Goddard, J.M., Stack, C.G., & Primhak, R.A. (2000). Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia*, 55 (4), 334-7.
- Singer, A.J., Taira, B.R., Chisena, E.N., Gupta, N., & Chipley, J. (2008). Warm lidocaine/ tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation. *Ann Emerg Med*, 52, 41-47.

- Soltesz, S., Dittrich, K., Teschendorf, P., Fuss, I., & Molter, G. (2010). Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with lidocaine-prilocaine patch. *Anaesthesist*, 59 (6), 519-523.
- Standing, J.F., Savage, I., Pritchard, D., & Waddington, M. (2009). Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Review*, 7 (4), CD005538.
- Standing, J.F., Tibboel, D., Korpela, R., & Olkkola, K.T. (2011). Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 112 years. *Pediatric Anesthesia*, 21 (3), 316-324.
- Suresh, S., Barcelona, S.L., Young, N.M., Seligman, I., Heffner, C.L., & Coté, C.J. (2002). Postoperative pain relief in children undergoing tympanomastoid surgery: is a regional block better than opioids? *Anesth Analg.*, 94 (4), 859-862.
- Taddio, A. Gurguis, M.G., & Koren, G. (2002). Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Annals of pharmacotherapy*, 36 (4), 687-692.
- Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., & Koren, G. (1998). A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101 (2), 1-16.
- Taylor, E.M., Boyer, K., & Campbell, F. (2008). Pain in hospitalized children: A prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag.*, 13 (1), 2532.
- Teirra, H. (1994). PCA in paediatric orthopedic patients: influence of NSAID on morphine requirement. *Paed Anaesth*, 4, 87-91.
- Tovar, C. de, Baeyer, C.L. von, Wood, C., Alibeu, J.P., Houfani, M., & Arvieux, C. (2010). Postoperative self-report of pain in children: Interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale. *Pain Res Manag.*, 15 (3), 163168.
- Tzortzopoulou, A., McNicol, E.D., Cepeda, M.S., Francia, M.B., Farhat, T., & Schumann, R. (2011). Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, 5 (10), CD007126.
- Viitanen, H., & Annala, P. (2001). Analgesic efficacy of tramadol 2 mg/ kg for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth*, 86 (4), 572-5.
- Vitale, M.G., Choe, J.C., Hwang, M.W., Bauer, R.M., Hyman, J.E., Lee, F.Y., & Royce, D.P. Jr. (2003). Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery. An analysis of complications. *Spine J*, 3, 5562.
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), N.F.v.U.M.C.N., Orde van Medisch Specialisten, Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. (2008). VMS Veiligheidsprogramma. Geraadpleegd op 1 juni 2011 via www.vmszorg.nl/.
- Waard de Spek, F.B. van der, Berg, G.M. van der, & Oranje, A.P. (1992). Emla cream: an improved local anesthetic. Review of current literature. *Pediatric Dermatology*, 9 (2), 126-31.
- Walker, S.M. (2008). Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.*, 101 (1), 101-10.
- Weintraud, M., Lundblad, M., Kettner, S.C., Willschke, H., Kapral, S., Lönnqvist, P.A., Marhofer, P. (2009). Ultrasound versus landmark-based technique for ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children: the implications on plasma levels of ropivacaine. *Anesth Analg.*, 108 (5), 1488-92.
- Werff, D.B.M. van der, & Faber, R. (1993). Pijnbehandeling bij kinderen in de algemene pediatrie. *Tijdschrift Kindergeneeskde*, 61 (2), 44-8.
- Wilson, G.A.M., Brown, J.L., Crabbe, D.G., Hinton, W., Mchugh, P.J., & Stringer, M.D. (2001). Is epidural analgesia associated with improved outcome following open Nissen fundoplication? *Paed Anaesth*, 11 (1), 65-70.
- Wilson-Smith, E., & Morton, N.S. (2009). Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Pediatric Anesthesia*, 19, 329337.
- Wolf, A.R., & Hughes, D. (1993). Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of iv morphine and extradural bupivacaine. *Br J of Anaesth*, 70, 10-16.
- Wolf, A.R., & Jackman, L. (2011). Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*, 21, 567-576.
- Wong, A., Sibbald, A., Ferrero, F., Plager, M., Santolaya, M.E., Escobar, A.M., Kesselring, G.L. (2001). Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatrics*, 40, 313-324.
- Zwaveling, J., Bubbers, S., Meurs, A.H. van, Schoemaker, R.C., Heel, I.R. van, Vermeij, P., & Burggraaf, J. (2004). Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93, 224227.

Esketamine

Uitgangsvraag

Wat is de (in)effectiviteit van het toevoegen van esketamine aan standaard zorg bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg het perioperatief toedienen van esketamine wanneer matige tot ernstige postoperatieve pijn wordt verwacht.

Wees bij neonaten terughoudend om esketamine als langdurige postoperatieve pijnstilling toe te dienen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van ketamine bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er werden dertien RCT's geïnccludeerd, die perioperatief ketamine IV vergeleken met standaardzorg. Het aantal patiënten per arm varieerde van 15 tot 42. De leeftijd van de patiënten was van 0,5 jaar tot 18 jaar.

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en postoperatief opioïdengebruik, angst, adverse events en opnameduur als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht laag voor alle tijdstippen (verkoever, 4 tot 8 uur en 24 uur). Daarmee komt de totale bewijskracht uit op laag. Deze literatuur laat zien dat ketamine niet tot nauwelijks effect heeft op postoperatieve pijn.

Voor postoperatief opioïdengebruik kon er geen conclusie getrokken worden voor gebruik op de PACU vanwege onvoldoende bewijs. In 24 uur en de totale postoperatieve periode werd niet tot nauwelijks verschil gezien door de toevoeging van ketamine (lage bewijskracht).

Voor de adverse events ademhalingsdepressie, misselijkheid en braken, sufheid en hallucinaties konden er geen conclusie getrokken worden (zeer lage bewijskracht). Dit geldt ook voor opnameduur. Angst en duizeligheid werden niet gerapporteerd.

De literatuur kan onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Postoperatief continueren van ketamine

De nieuwe module ketamine bij postoperatieve pijn bij volwassenen laat zien dat het continueren van ketamine postoperatief mogelijk een reductie van postoperatief opioïdengebruik geeft, in vergelijking tot alleen peroperatief ketamine gebruik (bolus). Hier moet aan toegevoegd worden dat de bewijskracht wel laag is vanwege de kleine studiepopulaties.

In deze huidige richtlijn werd bij 5 van de 13 studies de ketamine postoperatief gecontinueerd (Bazin, 2010;

Dix, 2003; Perello, 2017; Pestieau, 2014; Ricciardelli, 2020). Alleen Ricciardelli liet bij scoliose chirurgie in de ketamine groep postoperatief significant minder opioïdgebruik zien. Bij de andere studies was er geen klinisch relevant verschil tussen beide groepen, mogelijk had een optimaal pijnbeleid in de controlegroep met paracetamol, een NSAID en opioïden effect op de uitkomst.

Een meta-analyse uit 2011 over ketamine en postoperatieve pijn bij kinderen, liet alleen bij een subgroep, waar intra- en postoperatief geen opiaten was gegeven, een klinisch relevant effect van ketamine op de postoperatieve pijn zien (Dahmani, 2011).

Farmacologie

Verschillende kleine studies lieten bij kinderen (1,5 – 12 jaar) een grotere variatie en een kortere context-sensitieve halfwaardetijd zien. Daarnaast was er een hoger continu infuus nodig vergeleken met volwassenen voor het handhaven van steady-state concentratie in het bloed (Dallimore, 2008; Flint 2017; Grant, 1983; Idvall, 1979; Weber 2004). Mogelijk zou dit bij kunnen dragen aan bovenstaande conclusies over het gebrek aan effect van ketamine als adjuvans naast opioïden, echter aanvullend onderzoek met grotere studiepopulaties is nodig om te beoordelen of deze resultaten robuust zijn.

In de geïncludeerde studies werd niet altijd toegelicht of de interventies bestonden uit esketamine of racemisch ketamine. Racemisch ketamine is internationaal de meest gebruikte variant, de werkgroep acht de kans groot dat deze werd toegediend. Esketamine heeft een twee keer grotere potentie dan racemisch ketamine.

Neurotoxiciteit

Verschillende dierexperimentele studies, bij knaagdieren en primaten, hebben laten zien dat het toedienen van ketamine een schadelijk effect heeft op de ontwikkeling van de hersenen door o.a. neuro-apoptose. De schade werd waargenomen na langdurige blootstelling (24 uur) met hoge doseringen en hoe jonger het brein, hoe groter het effect (Ikonomidou, 1999; Scallet 2004; Slikker, 2007). Dierexperimentele data vertalen naar de mens blijft ingewikkeld vanwege vele factoren. De studies die bij kinderen onderzochten of deze neurotoxiciteit later ook een klinisch relevant effect veroorzaken, publiceren wisselende uitkomsten (Guerra, 2011; Bhutta, 2012; Ing, 2017; Simpao, 2023). De laatste (retrospectieve) studie uit 2023 keek naar een groep neonaten die congenitale cardiale chirurgie ondergingen en daardoor meerdere keren algehele anesthesie moesten ondergaan, wat cumulatief werd bijgehouden waarna de kinderen neurologisch vervolgd werden. Dampvormige anesthetica, opioïden, benzodiazepine en dexmedetomidine hadden geen effect op de cognitieve functies. Alleen ketamine had een negatief effect op de motoriek (Simpao, 2023). Meer onderzoek is nodig om hier harde uitspraken over te kunnen doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

In de praktijk wordt esketamine vaak gestart bij grote operaties met de intentie om de postoperatieve pijn te reduceren en opioïdengebruik te verminderen. Minder opioïden zorgen vaak onder andere voor minder obstipatie, misselijkheid en sufheid. Daar staat tegenover dat we in de praktijk bij esketamine vaker visuele hallucinaties en levendige dromen/nachtmerries zien, hoewel hier in de literatuuranalyse geen duidelijke evidence voor is. Dit moet vooraf besproken worden met ouders en patiënt. Indien dit ontstaat kan de esketamine in dosering worden aangepast of worden gestaakt, waarna de bijwerkingen naar verwachting binnen een aantal uur zullen verdwijnen.

Het starten en eventueel continueren van esketamine is afhankelijk van de operatie, de te verwachten postoperatieve pijn en de patiëntkarakteristieken. Deze medische beslissing is voorbehouden aan de anesthesioloog. Voor de patiënt die een grote operatie heeft ondergaan, is het starten van esketamine geen extra belasting omdat de patiënt postoperatief sowieso meerdere dagen ligt opgenomen met infuus.

Kosten (middelenbeslag)

Ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen zal het gebruik van esketamine niet leiden tot een kostenstijging. Esketamine moet worden voorgeschreven, echter mogelijk zorgt dit weer voor minder opioïdengebruik. Met het oog op het postoperatieve traject zal het postoperatief continueren van esketamine niet leiden tot een kostenstijging, omdat het Acute Pijn Service (APS) team de patiënt toch al zal vervolgen voor postoperatief intraveneus opioïdengebruik, dan wel een epiduraal. Het is onduidelijk of postoperatief toedienen van esketamine effect invloed heeft op de ziekenhuisopnameduur en de daarbij horende kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Indien esketamine postoperatief wordt gecontinueerd, zal het APS-team betrokken moeten zijn. Gezien het feit dat esketamine bij kinderen meestal alleen bij grote operaties postoperatief gecontinueerd wordt, zal het APS-team sowieso al betrokken zijn en zal dit geen extra tijd kosten. Esketamine is in elk ziekenhuis op voorraad vanwege intra-operatief gebruik. Een standaard infuuspomp is ook reeds overal aanwezig. Mogelijk zijn niet alle verpleegkundige bekend met esketamine en dan is training van het personeel noodzakelijk.

Rationale van aanbeveling 1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de praktijk wordt ketamine vaak gestart bij grote operaties met de intentie om de postoperatieve pijn te reduceren en opioïdengebruik te verminderen. De literatuur kan echter onvoldoende richting geven aan de besluitvorming gezien de zeer lage bewijskracht door onder andere de kleine studiepopulaties. In deze huidige richtlijn werd bij 5 van de 13 RCT's ketamine postoperatief gecontinueerd (Bazin, 2010; Dix, 2003; Perello, 2017; Pestieau, 2014; Ricciardelli, 2020). Alleen Ricciardelli liet bij scoliosechirurgie in de ketamine groep postoperatief significant minder opioïdengebruik zien. Bij de andere studies was er geen klinisch relevant verschil tussen beide groepen, mogelijk had een optimaal pijnbeleid in de controlegroep met paracetamol, een NSAID en opioïden effect op de uitkomst.

De aangeraden dosering van esketamine voor postoperatieve pijnstilling als aanvulling op andere analgetica staat beschreven in het Kinderformularium ([Esketamine, Kinderformularium](#)).

Rationale van aanbeveling 2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Verschillende dierexperimentele studies, bij knaagdieren en primaten, hebben laten zien dat het toedienen van ketamine een schadelijk effect heeft op de ontwikkeling van de hersenen door o.a. neuro-apoptose. De schade werd waargenomen na langdurige blootstelling (24 uur) met hoge doseringen en hoe jonger het brein, hoe groter het effect (Ikonomidou, 1999; Scallet 2004; Slikker, 2007). Studies die bij kinderen onderzochten of deze neurotoxiciteit later ook een klinisch relevant effect veroorzaken publiceren wisselende uitkomsten (Guerra, 2011; Bhutta, 2012; Ing, 2017; Simpao, 2023). Kortdurend en eenmalige toediening van o.a. ketamine lijkt veilig, echter het cumulatief effect van ketamine op kinderen die op jonge leeftijd al meerdere malen langdurig anesthesie en/of analgesie nodig hebben blijft onduidelijk.

Onderbouwing

Achtergrond

(S)(+)-ketamine is de linksdraaiende isomeer van het racemische mengsel ketamine. Het blokkeert de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren en heeft een analgetisch en anesthetisch effect. Daarnaast potentieert het de werking van mu-opioïdagonisten en wordt daarom vaak gegeven als adjuvans bij opioïden. Ook bij kinderen wordt esketamine regelmatig gegeven, met name bij grote operaties in het perioperatieve traject. Echter, de dosering en tijdstip van toediening wisselen; zo wordt het als eenmalige bolus intra-operatief of als bolus plus intra-operatieve continue infusie of als bolus plus intra-operatieve en postoperatieve continue infusie gegeven. De vraag rijst wat de toegevoegde waarde is van esketamine voor postoperatieve pijn bij kinderen.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain (critical)

Low GRADE	Ketamine may result in little to no difference in postoperative pain in PACU when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Abu-Shawan, 2008; Bazin, 2010; Dal, 2007; Darabi, 2008; Honarmand, 2013; Inanoglu, 2009; Umuroglu, 2004.</i>
	Ketamine may result in little to no difference in postoperative pain at 4 to 8 hours when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Bazin, 2010; Da Conceicao, 2006; Darabi, 2008; Inanoglu, 2009; Umuroglu, 2004.</i>
	Ketamine may result in little to no difference in postoperative pain at 24 hours when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Bazin, 2010; Da Conceicao, 2006; Darabi, 2008; Dix, 2003; Inanoglu, 2009; Pestieau, 2014.</i>

Postoperative opioid consumption (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of ketamine on postoperative opioid consumption in PACU when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Abdelhalim, 2013; Abu-Shawan, 2008.</i>
Low GRADE	Ketamine may result in little to no difference in postoperative opioid consumption in 24 hours when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Dix, 2003; Perello, 2016; Pestieau, 2014.</i>
	Ketamine may result in little to no difference in postoperative opioid consumption in the total postoperative period when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Abu-Shawan, 2008; Perello, 2016; Ricciardelli; 2020.</i>

Anxiety (important)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of ketamine on anxiety when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Source: -</i>

Adverse events (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of ketamine on respiratory depression when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Source: Perello, 2016; Pestieau, 2014.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of ketamine on dizziness when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Source: -</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of ketamine on postoperative nausea and vomiting when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Sources: Abdelhalim, 2013; Abu-Shawan, 2008; Bazin, 2010; Da Conceicao, 2006; Dal, 2007; Darabi, 2008; Honarmand, 2013; Inanoglu, 2009; Perelló, 2017; Pestieau, 2014; Ricciardelli, 2020; Umuroglu, 2004.</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of ketamine on drowsiness when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Source: Darabi, 2008; Dix, 2003.</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of ketamine on visual hallucinations when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Source: Bazin, 2010; Da Conceicao, 2006; Dal, 2007; Darabi, 2008; Dix, 2003; Honarmand, 2013; Perelló, 2017; Pestieau, 2014; Ricciardelli, 2020; Umuroglu, 2004.</i>

Length of stay (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of ketamine on length of stay when compared with standard care in children undergoing surgery. <i>Source: Perello, 2016; Ricciardelli, 2020.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Varying doses of ketamine were used and administered intraoperatively, postoperatively or both. Patients per arm varied from 15 to 42. The age of studies varied from 0.5 years to 18 years.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Population (I/C), mean age; %M	Surgical procedure	Intervention	Ketamine timing	Control

Abdelhalim, 2013	N: 40/40, age 3-7 y; 60%M	Tonsillectomy	Ketamine IV (0.5 mg/kg) Peroperative: fentanyl, acetaminophen, dexamethasone Postoperative fentanyl (0.5 µg/kg, rescue)	End of surgery	Peroperative: saline + fentanyl, acetaminophen, dexamethasone Postoperative fentanyl (0.5 µg/kg, rescue)
Abu-Shawan, 2008	N: 42/40, age 2-12 y; 61.9%M	Adenotonsillectomy	Ketamine (0.25 mg/kg) Peroperative acetaminophen + morphine (0.1 mg/kg) Postoperative morphine + acetaminophen + codeine	After induction	Peroperative acetaminophen + morphine (0.1 mg/kg) Postoperative morphine + acetaminophen + codeine
Bazin, 2010	N: 18/19, age 0.5-6 y; 72.2%M	Ambulatory surgeries	Ketamine (0.15 mg/kg + 1.4 mg/kg/h) Peroperative caudal analgesia, acetaminophen + diclofenac Postoperative nalbuphine + acetaminophen + diclofenac	After induction, 24h postoperative	Peroperative caudal analgesia, acetaminophen + diclofenac Postoperative nalbuphine + acetaminophen + diclofenac
Da Conceicao, 2006	N: 30/30/30, age 5-7 y; %M not reported	Adenotonsillectomy	Ketamine IV (0.5 mg/kg) Peroperative diclofenac Postoperative acetaminophen + morphine	I) After induction II) End of surgery	Peroperative saline + diclofenac Postoperative acetaminophen + morphine

Dal, 2007	N: 30/30, age 2–12 y; 35.5%M	Adenotonsillectomy	Ketamine IV (0.5 mg/kg) Peroperative: fentanyl Postoperative: metamizole + acetaminophen	After induction	Peroperative: saline + fentanyl Postoperative: metamizole + acetaminophen
Darabi, 2008	N: 25/25, age 1–6 y; 100%M	Inguinal hernia repair	Ketamine IV (0.25 mg/kg) Peroperative remifentanyl + diclofenac Postoperative diclofenac + paracetamol	After induction	Peroperative saline + remifentanyl + diclofenac Postoperative diclofenac + paracetamol
Dix, 2003	N: 25/25/25, age 6-15 y; 56.7%M	Appendicectomy	I) Ketamine IV (0.5 mg/kg) II) Ketamine IV (0.5 mg/kg + 4 µg/kg/min) Peroperative fentanyl + diclofenac + bupivacaine infiltration Postoperative PCA + acetaminophen	I) After induction II) After induction, postoperative	Peroperative saline + fentanyl + diclofenac + bupivacaine infiltration Postoperative PCA + acetaminophen
Honarmand, 2013	N: 30/30, age 2-15 y; 56.7%M	Tonsillectomy	Ketamine IV (0.5 mg/kg) + peritonsillar tramadol (2 mg/kg) Postoperative rectal acetaminophen (20 mg/kg, rescue)	After induction	Peritonsillar tramadol (2 mg/kg) Postoperative rectal acetaminophen (20 mg/kg, rescue)
Inanoglu, 2009	N: 30/30, age 2-12 y; 46.7%M	Adenotonsillectomy	Ketamine (0.5 mg/kg) + peritonsillar bupivacaine Peroperative: fentanyl and acetaminophen Postoperative: fentanyl and acetaminophen	After induction	Peroperative: saline + peritonsillar bupivacaine fentanyl and acetaminophen Postoperative: fentanyl and acetaminophen

Perelló, 2017	N: 21/23, age 12-18 y; 23.8%M	Scoliosis	Ketamine (0.5 mg/kg) Peroperative: morphine (150 µg/kg) Postoperative: PCA morphine + IV acetaminophen 15 mg/kg	After induction, peroperative and until 72 hours postoperative	Peroperative: saline + morphine (150 µg/kg) Postoperative: PCA morphine + IV acetaminophen 15 mg/kg
Pestieau, 2014	N: 29/21, age 10-18 y; 17%M	Scoliosis	Ketamine (0.5 mg/kg + 0.25 mg/kg/h peroperative, 0.1 mg/kg postoperative) Peroperative: fentanyl, remifentanyl Postoperative: PCA morphine + acetaminophen + diazepam	After induction, peroperative and until 72 hours postoperative	Peroperative: saline + fentanyl, remifentanyl Postoperative: PCA morphine + acetaminophen + diazepam
Ricciardelli, 2020	N: 24/25, age 12-16 y; 9.1%M	Scoliosis	Ketamine (0.5 mg/kg + 0.2 mg/kg/h) Postoperative PCA morphine + IV acetaminophen 15 mg/kg After 24h: ketorolac IV 0.5 mg/kg After 48h: ibuprofen po 10 mg/kg	After induction until 48 hours postoperative	Saline Postoperative PCA morphine + IV acetaminophen 15 mg/kg After 24h: ketorolac IV 0.5 mg/kg After 48h: ibuprofen po 10 mg/kg
Umuroglu, 2004	N: 15/15, age 5-12 y; 66.7%M	Adenotonsillectomy	Ketamine (0.5 mg/kg + 10 µg/kg/min) Postoperative pethidine + acetaminophen	After induction and peroperative	Peroperative: saline Postoperative pethidine + acetaminophen

Results

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain in PACU

Five studies reported postoperative pain in PACU. Figure 1 shows a mean difference (MD) of -0.61 (95% CI -1.27 to 0.05). This difference is not clinically relevant in favor of ketamine.

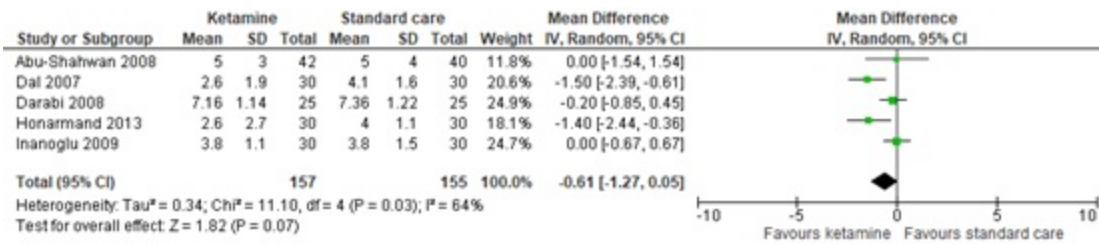


Figure 1. Postoperative pain in PACU / 0 hours.

95% CI: 95% confidence interval

In addition to the pooled analysis, two studies reported data on postoperative pain, but could not be added to the pooled analysis.

Bazin (2010) presented postoperative Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) scores graphically. At 0 hours, the pain scores in both groups were similar between both groups.

Umuroglu (2004) presented postoperative numeric rating scale (NRS) and CHEOPS scores graphically. At 0 hours, the both the NRS and CHEOPS scores were lower in the ketamine group compared to the standard care group. These differences were clinically relevant in favor of ketamine.

These results are to some extent in line with the pooled analysis.

1.2 Postoperative pain at 4 to 6 hours

Bazin (2010) presented postoperative CHEOPS scores graphically. At 6 hours, the pain scores in both groups were similar between both groups.

Da Conceicao (2006) reported pain scores on the Oucher scale (0-100) graphically. At 4 hours post-surgery, the pain scores in the ketamine and standard care group were similar.

Darabi (2008) reported postoperative pain scores at the CHEOPS (scale 4-13). At 6 hours, pain in the ketamine group was 6.52 (SD 1.08) and in the standard care group 6.76 (SD 1.2) (MD -0.24; 95% CI -0.87 to 0.39).

Inanoglu (2009) reported pain scores assessed by the Objective Pain Scale (OPS 0-10). At 4 hours, pain in the ketamine group was 1.1 (SD 0.8) and in the standard care group 2.2 (SD 0.4) (MD -1.10; 95% CI -1.42 to -0.78).

Umuroglu (2004) presented postoperative NRS and CHEOPS scores graphically. At 6 hours, the NRS and CHEOPS scores were similar in the ketamine and standard care group.

The studies show similar results. Inanoglu (2009) is the only study reporting a clinically relevant effect in favor of ketamine.

1.3 Postoperative pain at 24 hours

Three studies reported postoperative pain at 24 hours. Figure 2 shows a mean difference of -0.26 (95% CI -0.89 to 0.37). This difference is not clinically relevant in favor of ketamine.

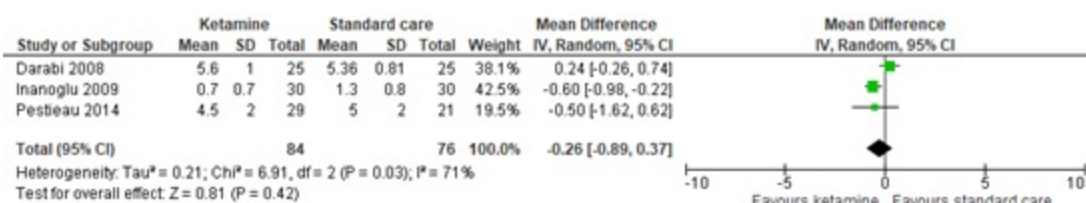


Figure 2. Postoperative pain at 24 hours.

95% CI: 95% confidence interval

In addition to the pooled analysis, three studies reported data on postoperative pain, but could not be added to the pooled analysis.

Bazin (2010) presented postoperative CHEOPS scores graphically. At 24 hours, the pain scores in both groups were similar between both groups.

Da Conceicao (2006) reported pain scores on the Oucher scale graphically. At 24 hours post-surgery, the pain scores in the ketamine and standard care group were both 0.

Dix (2003) reported pain scores on a visual analog scale (VAS) (0-10) in 24 hours as median (range). In the bolus ketamine group, median pain score was 4 (range 1–9). In the ketamine infusion group, the pain score was 4 (range 0–7). In the control group, the pain score was 2 (range 0–8).

The studies show relatively similar results to the pooled analysis, except for Dix (2003). This is the only study reporting a clinically relevant difference in favor of standard care.

2. Postoperative opioid consumption**2.1 Postoperative opioid consumption in PACU**

Abdelhalim (2013) reported the fentanyl dose in PACU. In the ketamine group, fentanyl consumption was 0.19 mcg/kg (SD 0.34) and in the standard care group 0.32 mcg/kg (SD 0.43). The MD was -0.13 (95% CI -0.30 to 0.04).

Abu-Shahwan (2008) reported no quantified data on opioid consumption. Morphine consumption was less in the ketamine group during the immediate postoperative period.

Both studies reported results in favor of ketamine.

2.2 Postoperative opioid consumption in 24 hours

Three studies reported postoperative opioid consumption in 24 hours. No pooled analysis could be performed, as only one study reported absolute data for morphine equivalents.

Dix (2003) reported median morphine consumption in 24 hours. In the bolus ketamine group, median consumption was 0.44 mg/kg (range 0.043–0.112). In the ketamine infusion group, median consumption was 0.348 mg/kg (range 0.02–0.1514). In the control group, the morphine consumption was 0.313 mg/kg (range 0–0.945).

Perello (2016) reported postoperative morphine consumption in 24 hours. In the ketamine group, mean morphine consumption was 0.76 mg/kg (SD 0.3) and in the standard care group 0.68 mg/kg (SD 0.33) (MD 0.08; 95% CI -0.11 to 0.27).

Pestieau (2014) reported morphine equivalent consumption graphically. The postoperative opioid consumption in 24 hours was similar between both groups (MD -0.04 mg/kg; 95% CI not reported).

2.3 Postoperative opioid consumption in total postoperative period

Three studies reported postoperative opioid consumption in total postoperative period. No pooled analysis could be performed, as only two studies reported morphine equivalents.

Abu-Shahwan (2008) reported no quantified data on opioid consumption. Total morphine consumption over the course of the study was not statistically different between the two groups ($P = 0.48$).

Perello (2016) reported postoperative morphine consumption. In the ketamine group, mean opioid consumption was 3.13 mg/kg (SD 1.13) and in the standard care group 2.72 mg/kg (SD 1.13) (MD 0.41; 95% CI -0.26 to 1.08).

Ricciardelli (2020) reported opioid consumption in morphine equivalents. In the ketamine group, mean opioid consumption was 0.577 mg/kg (SD 0.374) and in the standard care group 0.83 mg/kg (SD 0.466) (MD -0.25; 95% CI -0.49 to -0.02).

The studies show conflicting results.

3. Anxiety

None of the included studies reported the outcome measure 'anxiety'.

4. Adverse events

4.1 Respiratory depression

Two studies reported respiratory depression.

Perello (2016) reported no cases of respiratory depression in both groups (RD 0.00; 95% CI -0.08 to 0.08).

Pestieau (2014) also reported no cases of respiratory depression in both groups (RD 0.00; 95% CI -0.06 to 0.06).

4.2 Dizziness

None of the included studies reported the outcome measure 'dizziness'.

4.3 Postoperative nausea and vomiting

Eleven studies reported the incidence of visual hallucinations. Figure 3 shows a risk ratio of 1.11 (95% CI 0.81 to 1.52). This difference is not clinically relevant in favor of standard care.

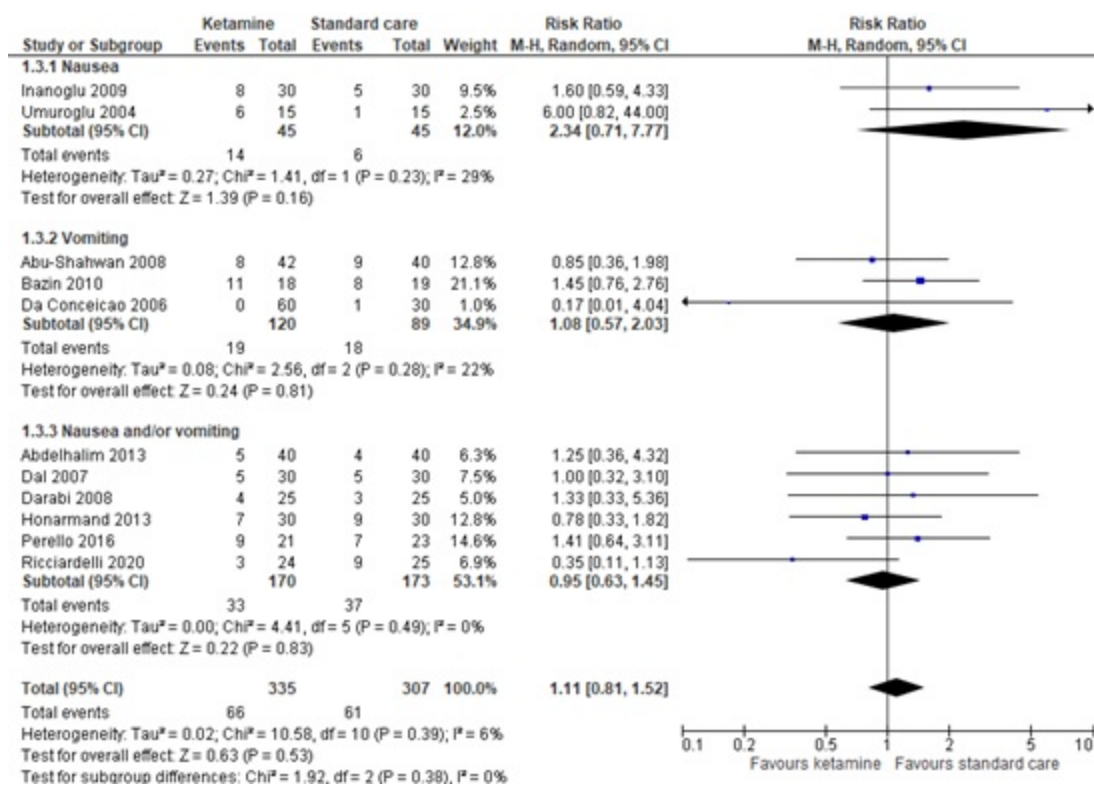


Figure 3. Incidence of postoperative nausea and vomiting.

95% CI: 95% confidence interval

In addition to the pooled analysis, **Pestieu (2014)** reported similar incidences of nausea and vomiting in both groups. No absolute data was presented.

4.4 Drowsiness

Two studies reported drowsiness.

Darabi (2008) reported no cases of drowsiness in the ketamine group (0 out of 25) and in the standard care group (0 out of 25) (RD 0.00; 95% CI -0.07 to 0.07).

Dix (2003) reported drowsiness in 0 out of 25 patients in the ketamine group and 1 out of 23 (4.3%) in the standard care group (RD -0.04; 95% CI -0.15 to 0.07).

These studies show similar results.

4.5 Visual hallucinations

Ten studies reported the incidence of visual hallucinations. Figure 4 shows a risk difference of 0.01 (95% CI -0.02 to 0.04). This difference is not clinically relevant in favor of standard care.

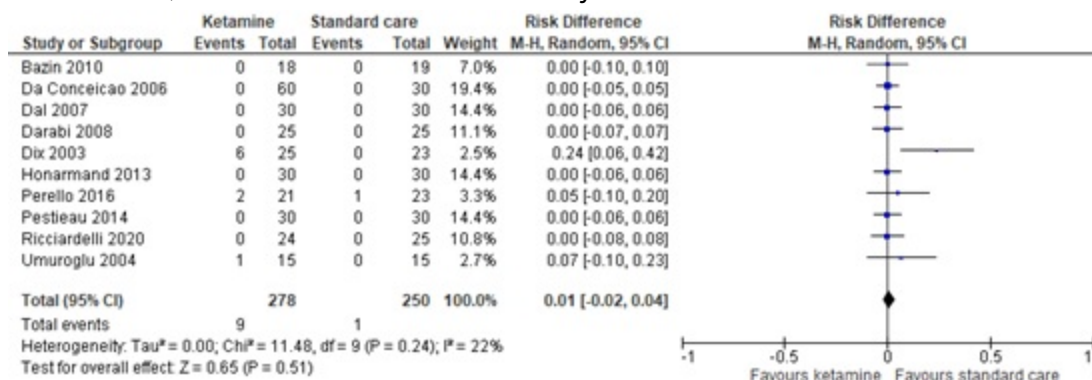


Figure 4. Incidence of visual hallucinations.

95% CI: 95% confidence interval

5. Length of stay

Two studies reported the length of stay.

Perello (2016) reported a mean stay of 8.6 days (SD 1.1) in the ketamine group and 8.7 days (SD 1.6) in the standard care group (MD -0.10; 95% CI -0.91 to 0.71).

Ricciardelli (2020) reported a mean stay of 5.46 days (SD 0.7341) in the ketamine group and 5.52 days (SD 0.6541) in the standard care group (MD -0.06; 95% CI -0.45 to 0.33).

These studies show similar result and are not clinically relevant in favor of ketamine.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding all outcome measures started at high, since the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); the pooled effect crossing one threshold for clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 6 hours** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); and the relatively small sample size (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); number of included studies and small sample size (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by two levels because of the number of included studies and small sample size (imprecision, -2). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in the total postoperative period** was downgraded by three levels because of conflicting results (inconsistency, -1); number of included studies and small sample size (imprecision, -2). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory depression** was downgraded by three levels because there were no events in a small sample size (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative nausea and vomiting** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); the pooled effect crossing two thresholds for clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **drowsiness** was downgraded by three levels because of the very low number of events in a small sample size (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **visual hallucinations** was downgraded by three levels because of the very low number of events (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by three levels because of the very small sample size (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measures **anxiety** and **dizziness** could not be graded as none of the included studies reported these.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of s-ketamine IV intra- and/or postoperative compared to standard care in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	S-ketamine IV intra- and/or postoperative
C:	Standard care (opioids + paracetamol, NSAID optional)
O:	Postoperative pain, postoperative opioid consumption, anxiety, adverse events, length of stay

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption, anxiety, adverse events, and length of stay as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24h and total
- Adverse events à respiratory depression, dizziness, postoperative nausea and vomiting, drowsiness, visual hallucinations
- Length of stay à length of stay in hospital in days

A priori, the working group did not define the outcome measure 'anxiety' but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; $RD \ 0.10$). For standardized mean differences (SMD), 0.5 was considered clinically relevant.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 6 November 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 390 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Randomized controlled trials
- Comparing ketamine with standard care
- In children undergoing a surgical procedure
- Reporting at least one of the predefined outcomes
- Published ≥ 2000

Thirty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, seventeen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and thirteen studies were included.

Results

Thirteen studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abdelhalim AA, Alarfaj AM. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth.* 2013 Oct;7(4):392-8. doi: 10.4103/1658-354X.121047. PMID: 24348289; PMCID: PMC3858688.
- Abu-Shahwan I. Ketamine does not reduce postoperative morphine consumption after tonsillectomy in children. *Clin J Pain.* 2008 Jun;24(5):395-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181668aad. PMID: 18496303.
- Bazin V, Bollot J, Asehnoune K, Roquilly A, Guillaud C, De Windt A, Nguyen JM, Lejus C. Effects of perioperative intravenous low dose of ketamine on postoperative analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Jan;27(1):47-52. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832dbd2f. PMID: 19535988.
- Bhutta AT, Schmitz ML, Swearingen C, et al. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:328337.
- Da Conceição MJ, Bruggemann Da Conceição D, Carneiro Leão C. Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth.* 2006 Sep;16(9):962-7. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.01893.x. PMID: 16918659.
- Dahmani, S., Michelet, S., Abback, P., Wood, C., Brasher, C., Nivoche, Y., & Mantz, J. (2011b). Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anaesth.* 21, 636-652
- Dal D, Celebi N, Elvan EG, Celiker V, Aypar U. The efficacy of intravenous or peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2007 Mar;17(3):263-9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.02095.x. PMID: 17263742.
- Dallimore D, Anderson BJ, Short TG, Herd DW: Ketamine anesthesia in children-- exploring infusion regimens. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 708-14
- Darabi ME, Mireskandari SM, Sadeghi M, Salamati P, Rahimi E. Ketamine has no pre-emptive analgesic effect in children undergoing inguinal hernia repair.
- Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. *Paediatr Anaesth.* 2003 Jun;13(5):422-6. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.01090.x. PMID: 12791116.
- Flint, R. B., et al , Pharmacokinetics of S-ketamine during prolonged sedation at the pediatric intensive care unit, *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(11), 1098-1107
- Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA: Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1107-11
- Guerra GG, Robertson CM, Alton GY, et al. Neurodevelopmental outcome following exposure to sedative and analgesic drugs for complex cardiac surgery in infancy. *Paediatr Anaesth.* 2011;21:932941.
- Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P: Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1167-73

- Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovskova V, Turski L, Olney JW. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999 Jan 1;283(5398):70-4. doi: 10.1126/science.283.5398.70. PMID: 9872743.
- Ing C, Sun M, Olfson M, DiMaggio CJ, Sun LS, Wall MM, Li G: Age at exposure to surgery and anesthesia in children and association with mental disorder diagnosis. *Anesth Analg* 2017; 125:1988-98
- Honarmand A, Safavi M, Kashefi P, Hosseini B, Badiei S. Comparison of effect of intravenous ketamine, peritonsillar infiltration of tramadol and their combination on pediatric posttonsillectomy pain: A double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial. *Res Pharm Sci*. 2013 Jul;8(3):177-83. PMID: 24019827; PMCID: PMC3764669.
- Ikonomidou, C., Bosch, F., Miksa, M., Bittigau, P., Vockler, J., Dikranian, K., Tenkova, T. I., Stefovskova, V., Turski, L., and Olney, J. W. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283, 7074.
- Inanoglu K, Ozbakis Akkurt BC, Turhanoglu S, Okuyucu S, Akoglu E. Intravenous ketamine and local bupivacaine infiltration are effective as part of a multimodal regime for reducing post-tonsillectomy pain. *Med Sci Monit*. 2009 Oct;15(10):CR539-543. PMID: 19789514.
- Perelló M, Artés D, Pascuets C, Esteban E, Ey Batlle AM. Prolonged Perioperative Low-Dose Ketamine Does Not Improve Short and Long-term Outcomes After Pediatric Idiopathic Scoliosis Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Mar;42(5):E304-E312. doi: 10.1097/BRS.0000000000001772. PMID: 27398889.
- Pestieau SR, Finkel JC, Junqueira MM, Cheng Y, Lovejoy JF, Wang J, Quezado Z. Prolonged perioperative infusion of low-dose ketamine does not alter opioid use after pediatric scoliosis surgery. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jun;24(6):582-90. doi: 10.1111/pan.12417. PMID: 24809838.
- Ricciardelli RM, Walters NM, Pomerantz M, Metcalfe B, Afroze F, Ehlers M, Leduc L, Feustel P, Silverman E, Carl A. The efficacy of ketamine for postoperative pain control in adolescent patients undergoing spinal fusion surgery for idiopathic scoliosis. *Spine Deform*. 2020 Jun;8(3):433-440. doi: 10.1007/s43390-020-00073-w. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32109313.
- Scallet, A., Schmued, L. C., Slikker, W., Grunberg, N., Faustino, P. J., Davis, H., Lester, D., Pine, P. S., Sistare, F., and Hanig, J. P. Developmental neurotoxicity of ketamine: Morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol. Sci*. 2004; 81, 364-370.
- Simpao AF, Randazzo IR, Chittams JL, Burnham N, Gerdes M, Bernbaum JC, Walker T. Anesthesia and sedation exposure and neurodevelopmental outcomes in infants undergoing congenital cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Anesthesiology* 2023;139:393-404.
- Slikker W, Zou X, Hotchkiss CE, Divine RL, Sadovova N, Twaddle NC, Doerge DR, Scallet AC. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicological sciences* 2007; 98(1), 145-158.
- Umuroğlu T, Eti Z, Ciftçi H, Yilmaz Gözü F. Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. *Paediatr Anaesth*. 2004 Jul;14(7):568-73. doi: 10.1111/j.1460-9592.2004.01223.x. PMID: 15200654.
- Weber, F., et al, S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children, *Paediatr Anaesth* , 2004, 14(12), 983-988

Clonidine

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van clonidine intraveneus/oraal bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Voor clonidine als additivum aan lokaal anestheticum, zie [Module Clonidine als additivum aan lokaal anestheticum](#).

Aanbeveling

Overweeg de toediening van clonidine preoperatief of peroperatief als een sederend effect gewenst is postoperatief, bijvoorbeeld na operaties met een hoger risico op agitatie of bij angstige kinderen.

Overweeg de toediening van clonidine intraveneus continu in de postoperatieve setting in het kader van multimodale pijnstilling alleen in de volgende gevallen:

- als het doel is om bijwerkingen van opioïden te verminderen;
- als een sederend effect gewenst is postoperatief, bijvoorbeeld bij angstige kinderen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematische literatuur analyse uitgevoerd naar de effecten van alfa-2-agonist clonidine versus standaard zorg op postoperatieve pijn, angst, postoperatieve gebruik van opioïden, complicaties en bijwerkingen, en duur van ziekenhuisopname bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er werd literatuur gevonden voor de vergelijking tussen clonidine en placebo. Postoperatieve pijn op 0, 6, en 24 uur na de ingreep was de cruciale uitkomstmaat, en angst, postoperatief gebruik van opioïden, complicaties en duur van ziekenhuisopname waren belangrijke uitkomstmaten voor klinische besluitvorming.

Voor postoperatieve pijn tot 12 uur postoperatief werden twee studies geïnccludeerd waarbij clonidine 4 microgram/kg oraal als premedicatie werd toegediend, deze studies lieten een klinisch relevant effect zien. Voor postoperatieve pijn op de verkoever werd er geen klinisch relevant effect gezien. Voor deze cruciale uitkomstmaat, postoperatieve pijn, was de evidentie wel van een te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om een conclusie te trekken. De overall bewijskracht, namelijk de laagste bewijskracht van de cruciale uitkomstmaat, komt hiermee uit op zeer laag.

Ook voor de belangrijke uitkomstmaten angst, postoperatief gebruik van opioïden in PACU en op 24 uur na de operatie, adverse events (sedatie, hypotensie, ademhalingsdepressie en bradycardie) en duur van ziekenhuisopname was de evidentie van te lage bewijskracht (zeer lage GRADE) om conclusies te trekken.

Voor de belangrijke uitkomstmaten totaal gebruik van opioïden, en de complicatie emergence delirium werd voor geen enkele vergelijking literatuur gevonden.

Bijna alle studies hadden methodologische beperkingen, waardoor er mogelijk risico is op vertekening van de studieresultaten (risk of bias) bij de subjectieve uitkomstmaten.

Samenvattend kan de literatuur onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, aangevuld met (indirecte) literatuur.

In de klinische praktijk in Nederland wordt clonidine op twee verschillende manieren toegepast als postoperatieve pijnstilling bij kinderen. Enerzijds wordt het toegediend als eenmalige gift, direct voor (als premedicatie; oraal of intraveneus) of tijdens een procedure (intraveneus), om zo direct postoperatief een effect te bereiken. Anderzijds wordt het soms postoperatief continu intraveneus toegediend, vaak in combinatie met andere intraveneuze medicatie zoals (PCA) morfine. We hebben in de aanbevelingen een onderscheid gemaakt tussen deze twee toepassingen.

Multimodale pijnstilling wordt gezien als perioperatieve standaard zorg. Door het toedienen van niet-opioïden (zoals clonidine) zou men het gebruik van opioïden in de postoperatieve fase kunnen reduceren. Hiermee kunnen bijwerkingen van opioïden eveneens worden gereduceerd, zoals misselijkheid en braken, ademdepressie, urineretentie, obstipatie, jeuk en hypotensie (Kinderformularium - morfine). Het is daarbij belangrijk om ook de mogelijke bijwerkingen van clonidine mee te nemen in de afweging.

Ondanks de lage bewijskracht in de literatuur voor een postoperatief sederend, anxiolytisch of opiaat reducerend effect bij kinderen is het sederende effect van clonidine in kritiek zieke kinderen in verschillende studies aangetoond (Sadozai 2022; Hayden 2019; Wolf 2014). Daarnaast kan het worden toegediend als premedicatie voor de inleiding van de anesthesie (Clonidine, Kinderformularium). Derhalve kan clonidine van toegevoegde waarde zijn, als men naast pijnstilling ook een sederend effect postoperatief wil bereiken, zoals bij ingrepen met een verhoogd risico op emergence derlium (bijvoorbeeld bij adenotonsillectomie) of bij kinderen met angst en agitatie. Tegelijkertijd kan de sederende werking ook een contra-indicatie zijn voor het gebruik, zoals bij zeer jonge kinderen met een risico op ademhalingsdepressie (neonaten) of bij kinderen die al andere sederende medicatie toegediend krijgen.

Andere bijwerkingen van clonidine, namelijk hypotensie, bradycardie en ademhalingsdepressie bij kinderen werden eveneens meegenomen in de analyse. Milde bradycardie werd wel beschreven in een studie, maar de bewijskracht voor het optreden van deze bijwerkingen was laag. Het voorkomen van emergence delirium werd niet gerapporteerd in de studies die werden meegenomen in deze analyse.

Contra-indicaties voor het gebruik van clonidine zijn ernstige brady-aritmieën (sick sinus syndroom, tweede- of derdegraads AV block; Kinderformularium - clonidine). Vanwege het risico op hypotensie is bloeddrukcontrole en controle van polsfrequentie bij clonidine aangewezen, zowel na eenmalige intraveneuze dosis als bij continue intraveneuze toediening. Het Kinderformularium raadt tevens aan een eenmalige (oplaad)dosis toe te dienen in 15 minuten.

Gezien de zeer lage kans op ademhalingsdepressie is saturatiemonitoring niet geïndiceerd, behalve bij zeer jonge kinderen (neonaten, prematuren) of als het gaat om combinatietherapie met hoge doseringen opioïden en/of sedativa.

Continue toediening van clonidine moet geleidelijk worden afgebouwd om rebound hypertensie te voorkomen.

Het Kinderformularium heeft doseringsadviezen beschreven voor clonidine voor diverse indicaties, echter niet voor het intraveneus toedienen als behandeling van postoperatieve pijn. Wel is er een doseringsadvies voor de indicatie “premedicatie voor inleiding van de anesthesie” ([Clonidine, Kinderformularium](#)). In de beschreven studie van Ghai (2010) werd een intraveneuze dosis clonidine van 1-2 mcg/kg eenmalig toegediend peroperatief, en dit blijkt in de praktijk een gebruikelijke dosering. In enkele academische ziekenhuizen in Nederland wordt clonidine continu intraveneus toegediend als onderdeel van multimodale pijnbestrijding en om de bijwerkingen van opioïden te verminderen. Clonidine wordt dan toegediend in de dosering 0,1-0,2 mcg/kg/uur.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Ouders en kinderen kunnen worden voorgelicht over de sederende effecten van clonidine, wat in sommige gevallen wenselijk kan zijn, zoals bij kinderen met hoge perioperatieve angst. Dit kan worden meegenomen in de beslissing om clonidine toe te dienen per- en postoperatief.

Ondanks de weinige evidence voor het opioïdsparend effect van clonidine, kan het overwogen worden in het kader van multimodale pijnstilling, om de bijwerkingen van opioïden te verminderen, en bijvoorbeeld bij contra-indicaties voor opioïden. Het is belangrijk om deze opties met ouders af te wegen in de beslissing om clonidine toe te dienen als postoperatieve pijnstilling.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van clonidine zijn laag en niet verschillend ten opzichte van andere middelen zoals morfine.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen evaluaties gedaan met betrekking tot de aanvaardbaarheid, implementatie en haalbaarheid van toediening van clonidine. Clonidine behoort tot de standaard anesthesiemiddelen en is daardoor breed op operatiekamers beschikbaar. Het toedienen van clonidine als eenmalige (of eventueel als herhaalde) bolus is qua implementatie makkelijker dan als multimodale componenten die continu intraveneus worden toegediend. Gezien de sederende effecten zouden, in het geval dat clonidine continu intraveneus wordt toegediend, zorgverleners op de kinderafdeling moeten worden geschoold in het gebruik en de bijwerkingen van clonidine.

Rationale van aanbeveling -1 pre- en peroperatieve toediening: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is onvoldoende bewijs dat het toedienen van clonidine IV peroperatief, of preoperatief oraal, de pijnscores postoperatief significant verlaagt. Een opioïdsparend effect is tevens onvoldoende aangetoond. De commissie is van mening dat er wel een plaats is voor het toedienen van clonidine als er sprake is van een verhoogd risico op postoperatieve angst en agitatie/ emergence delirium, vanwege het sederend effect. De aanbevolen dosering is: eenmalig 1-2 mcg/kg/dosis peroperatief intraveneus, of eenmalig 4 mcg/kg/dosis preoperatief oraal (maximaal 150 mcg/dosis) ([Clonidine, Kinderformularium](#)).

Rationale van aanbeveling -2 postoperatieve toediening: weging van argumenten voor en tegen de interventie

In de wetenschappelijke literatuur zijn geen studies gevonden naar het pijnstillend effect van het toedienen van clonidine postoperatief IV continu bij kinderen, of naar het opioïdsparend effect van clonidine intraveneus continu. De commissie is van mening dat er wel een plaats is voor het toedienen van clonidine intraveneus continu in het kader van multimodale pijnstilling, als het sederende effect van clonidine een voordeel kan zijn (in het geval van angst), en om de mogelijke bijwerkingen van opioïden te kunnen reduceren.

De aanbevolen dosering is 0,1 tot 0,2 mcg/kg/uur continu intraveneus.

Onderbouwing

Achtergrond

Clonidine is een alfa-2-agonist, die met name wordt gebruikt als sedativum bij kinderen, en die in de perioperatieve setting via verschillende wegen wordt toegediend: oraal, intraveneus of als additief aan een lokaal anestheticum voor een neuraxiaal of locoregionaal blok (Sadozai, 2022; Hayden, 2019; Wolf, 2014). Deze uitgangsvraag zal ingaan op het analgetische effect van clonidine toegediend via orale of intraveneuze route. Het knelpunt dat hieraan ten grondslag ligt, is de vraag wat de evidence is voor het toedienen van intraveneuze/orale clonidine als postoperatieve pijnstilling. In de huidige situatie is er grote praktijkvariatie, waarbij sommige centra bijvoorbeeld standaard peroperatief intraveneuze clonidine geven bij kinderen voor een adenotonsillectomie, en andere centra daarvan geen toegevoegde waarde zien. Daarnaast wordt in een aantal centra ook postoperatief clonidine intraveneus continu gegeven op de afdelingen, vanwege het mogelijk opiaat sparende effect. Een mogelijke bijwerking van clonidine als pijnstillers is het sederende effect, wat voor andere centra een reden is geen clonidine intraveneus op de afdeling toe te dienen.

Conclusies / Summary of Findings

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of clonidine compared with the use of a placebo for postoperative pain in PACU, for 0-12 hours and at 24 hours in children undergoing surgery. <i>Sources: Freeman, 2002; Ghai, 2010; Helali, 2013; Nishina, 2000</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of clonidine compared with the use of a placebo for anxiety in children undergoing surgery. <i>Source: Hackmann, 2003</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of clonidine compared with the use of a placebo for opioid consumption in PACU and at 24 hours in children undergoing surgery. <i>Sources: Freeman, 2002; Gulhas, 2003; Hackmann, 2003; Helali, 2013; Nishina, 2000</i>
No GRADE	No evidence was found for total opioid consumption. <i>Source: -</i>

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of clonidine compared with the use of a placebo for observed sedation in children undergoing surgery. <i>Sources: Freeman, 2002; Hackmann, 2003</i>
Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of clonidine compared with the use of a placebo for hypotension, respiratory depression and bradycardia in children undergoing surgery. <i>Sources: Ghai, 2010; Hackmann, 2003; Helali, 2013</i>
No GRADE	No evidence was found for emergence delirium. <i>Source: -</i>

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of clonidine compared with the use of a placebo for length of stay in children undergoing surgery. <i>Sources: Ghai, 2010; Gulhas, 2003</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Table 1 shows the study characteristics of the included studies. All studies compared clonidine with placebo. As can be seen from the table, studies assessed different methods, doses and timing of administering of clonidine.

Table 1. Study characteristics

Author, year	N, mean age	Surgical procedure	Intervention (method, dose, timing)	Control (method, timing)	Follow-up
Hsu, 2019 (SR):					
<i>Ghai, 2010</i>	I: 40, 3.4 yrs I2: 43, 2.9 yrs C: 41, 3.0 yrs	cataract surgery	I1: Clonidine, IV 1 µg/kg, after induction I2: Clonidine, IV 2 µg/kg, after induction.	Placebo, after induction.	90 min
<i>Gulhas, 2003</i>	I: 40, 7 yrs C: 40, 7 yrs	strabismus surgery	Clonidine, oral 4 µg/kg, 60 min before induction.	Placebo, 60 min before induction.	48 hours
Lambert, 2015 (SR):					
<i>Hackmann, 2003</i>	I: 19, 14 yrs C: 20, 14 yrs	orthognathic surgery (major corrective maxillofacial surgery)	Clonidine, oral 5 µg/kg, at bedtime the night before surgery and 90 min prior to induction.	Identical-looking placebo at the same times.	NR
<i>Nishina, 2000</i>	I: 50, 7 yrs C: 50, 7 yrs	ophthalmological surgery	Clonidine, oral 4 µg/kg, 105 min before induction.	diclofenac (2 mg/kg rectally) or flurbiprofen (1mg/kg intravenously), given immediately post-induction.	24 hours
<i>Freeman, 2002</i>	I: 19, 76 months C: 20, 77 months	tonsillectomy and adenoidectomy	Clonidine; i.m. injection of 2 lg/4kg) 1 of clonidine (0.5 ml in the left deltoid muscle).	Saline; i.m. injection of 0.5 ml normal saline (in the left deltoid muscle).	POD1
<i>Helali, 2013</i>	I: 30, 16.5 months C: 30, 18.66 months	chiloplasty and palatoplasty surgery	Clonidine, 4 µg/kg in juice or milk, 60 minutes before induction.	Placebo (juice or milk), 60 minutes before induction.	12 hours

C = control; I = intervention; NR = not reported; min = minutes; POD1 = postoperative day 1

Results

1. Postoperative pain

1.1. Postoperative pain in PACU/ at 1 hour

One study reported on postoperative pain in PACU after surgery (**Ghai, 2010**). Results are presented in table 2.

The study reports no clinically relevant difference.

Table 2. Summary of post operative pain measurement method and -scores

Study	Pain score used	Timing	Data format	Clonidine	Placebo	Mean difference [95% CI]	Favors	CR?
Ghai, 2010	Pain scores, not specified	PACU	Mean (SD)	I1 (1 µg/kg): 1.33 (1.53)	1.5 (1.9)	-0.17 [-0.93, 0.59]	Clonidine	No
				I2 (2 µg/kg): 0.66 (1.5)	1.5 (1.9)	-0.84 [-1.59, -0.09]	Clonidine	No

CR = clinically relevant difference; N = number; PACU = post-acute care unit; SD = standard deviation.

1.2. Postoperative pain at 0-12 hours

Two studies reported on postoperative pain during 0-12 hours on the Objective Pain Scale (OPS) (**Helali, 2013; Nishina, 2000**). The parameters used in this scale are systolic blood pressure, crying, movement, agitation and complains of pain. Each domain is scored from 0 to 2. The minimum total score is 0 and the maximum score is 10. Results are presented in table 3. Both studies reported a clinically relevant difference in favor of clonidine.

Table 3. Summary of post operative pain measurement method and -scores for each study

Study	Pain score used	Timing	Data format	Clonidine	Placebo	Difference	Favors	CR?
Helali, 2013	Highest objective pain score (OPS)	0-12 hours	Median (range)	3.4 (0-8)	4.5 (3-8)	Median difference -1.1	Clonidine	Yes
Nishina, 2000	Highest objective Pain Scale (OPS)	0-12 hours	Mean (SD)	2.8 (1.8)	4.8 (1.8)	Mean difference [95% CI] -2.00 [-2.71, -1.29]	Clonidine	Yes

CR = clinically relevant difference; SD = standard deviation.

1.3. Postoperative pain at 24 hours

One study reported on postoperative pain at 24 hours on a verbal parent score (VPS) ranging from 0 to 10 (**Freeman, 2002**). Results are presented in table 4. For pains scores at movement the median difference was considered clinically relevant in favor of clonidine.

Table 4. Summary of post operative pain measurement method and -scores

Study	Pain score used	Timing	Data format	Clonidine	Placebo	Difference	Favors	CR?
Freeman, 2002	Verbal parent score (0-10)	POD1	Median (IQR) at rest	5 (1-7)	5 (2-8)	Median difference 0	None	n.a.
			Median (IQR) at movement	4 (3-6)	5 (2-6)	Median difference -1	Clonidine	Yes

CR = clinically relevant difference; IQR = interquartile range; POD1 = postoperative day one.

2. Anxiety

One study reported on anxiety. **Hackmann (2003)** assessed anxiety by asking patients to indicate their emotional state on a visual analog scale (VAS; 10-cm length; range from 0 = completely calm to 10 = worst possible anxiety); and 2) scoring of sedation by an anesthesiologist and OR nurse (four-point scale: 1, awake and talkative; 2, awake but uncommunicative; 3, drowsy, quiet, and easily arousable; and 4, asleep, not easily arousable). Results are shown in table 4. The mean differences of VAS-preoperative sedation between clonidine and placebo were not considered clinically relevant.

Table 5. Anxiety by Hackmann (2003)

Measure	Timing	Clonidine	Placebo	Mean Difference [95% CI]	Favors	CR?
VAS (0-100mm), mean $\pm$ SD	Admission	40 $\pm$ 24	40 $\pm$ 30	0.00 [-17.01, 17.01]	None	No
	Morning	44 $\pm$ 21	42 $\pm$ 30	2.00 [-14.19, 18.19]	Clonidine	No
	Operating room	44 $\pm$ 17	37 $\pm$ 30	7.00 [-8.21, 22.21]	Clonidine	No

CI = confidence interval; CR = clinically relevant difference; mm = millimeter; OR = operating room; VAS = visual analog scale; SD = standard deviation

3. Postoperative opioid consumption

3.1. Postoperative opioid consumption in PACU

Two studies reported on opioid consumption in PACU (**Freeman, 2002; Hackmann, 2003**). A method and results summary for each study is detailed in table 6. De study of **Hackmann (2003)** showed a clinically relevant difference in codeine intake in favor of patients in the placebo group.

Table 6. Summary of post operative opioid consumption for each study

Study	Opioid	Time	Data format	Clonidine	Placebo	Difference	Favors	CR?
Freeman, 2002	Fentanyl (µg/kg)	PACU	mean ± SD	0.7 ± 0.6	0.8 ± 0.6	<i>MD [95%CI]</i> -0.10 [-0.48, 0.28]	C	No
Hackmann, 2003	Morphine (mg)	PACU	mean (range)	1.6 (0–4)	1.3 (0–6)	<i>MD</i> 0.3	P	No
	Codeine (mg)	PACU	mean ± SD	109 ± 58	78 ± 54	<i>MD [95%CI]</i> 31.00 [-4.22, 66.22]	P	Yes

CR = clinically relevant difference; MD = mean difference

3.2. Postoperative opioid consumption at 24 hours

One study reported on opioid consumption at 24 hours (**Freeman, 2002**). Results are detailed in table 7.

Table 7. Summary of post operative opioid consumption for each study

Study	Opioid	Time	Data format	Clonidine	Placebo	Difference	Favors	CR?
Freeman, 2002	Number of doses of acetaminophen/codeine, as recorded by parents	POD1 (24h)	mean ± SD	3.4 ± 1.5	3.6 ± 2.0	<i>MD [95%CI]</i> -0.20 [-1.31, 0.91]	C	No

C = Clonidine; CI = confidence interval; CR = clinically relevant; MD = mean difference; P = placebo; PACU = post-acute care unit; POD1 = postoperative day one; RR = risk ratio.

3.3. Total postoperative opioid consumption

Not reported.

4. Adverse events

4.1. Sedation

Two studies reported on sedation (**Freeman, 2002; Hackman, 2003**). **Freeman (2002)** only reported that no significant differences in sedation at the time of PACU discharge (not described how and by whom measured) and sedation as rated by parents (0 corresponding to 'asleep' and 10 corresponding to 'awake') at the night of surgery and the following morning. No detailed data on sedation were reported. Because only the statistical significance of the results was mentioned and no absolute values were reported, no interpretation can be given for the clinical relevance of these results.

Hackmann (2003) assessed preoperative sedation by scoring of sedation by an anesthesiologist and OR nurse (four-point scale: 1, awake and talkative; 2, awake but uncommunicative; 3, drowsy, quiet, and easily arousable; and 4, asleep, not easily arousable). Results are shown in table 8. The preoperative sedation scored by anesthesiologist and OR nurse was considered clinically relevant in favor of clonidine.

Table 8. Preoperative sedation by Hackmann (2003).

Measure	Timing	Clonidine	Placebo	Mean Difference	Favors	CR?
Sedation score, mean (range)	Anesthesiologist	2.3 (1–3)	1.3 (1–3)	1.0	Clonidine	Yes
	OR nurse	2.5 (1–3)	1.3 (1–3)	1.2	Clonidine	Yes

CI = confidence interval; CR = clinically relevant; mm = millimeter; OR = operating room; VAS = visual analog scale; SD = standard deviation

4.2. Hypotension, respiratory depression, and bradycardia

Three studies reported on the complications hypotension, respiratory depression, and bradycardia. **Ghai (2010)** only reported that none of the children developed hypotension, bradycardia or respiratory depression during the intraoperative or postoperative periods.

Hackmann (2003) assessed time of hypotension during surgery to determine whether the use of clonidine would benefit a population of adolescent children undergoing major corrective maxillofacial surgery under isoflurane anesthesia with controlled hypotension. The mean difference was -37.00 minutes (95%CI -63.37 to -10.63) in favor of clonidine.

Helali (2013) reported that no children in the clonidine group experienced severe hypotension, bradycardia, respiratory depression and none of these children received any post operative pharmacological treatment for these complications. In addition, they reported that no children suffered from mild hypotension and 3 children (15%) developed mild bradycardia in the clonidine group.

4.3 Emergence delirium

Not reported.

5. Length of stay

One study reported on length of stay (**Ghai, 2010**). Results are shown in table 9. Only for the lower dose of clonidine (1 µg/kg) a clinically relevant difference was found, in favor of clonidine.

Table 9. Length of stay by Ghai (2010)

Study	Data format	Clonidine	Placebo	Mean difference [95% CI]	Favors	CR?
Ghai, 2010	minutes, mean $\pm$ SD	I1 (1 μ g/kg): 48.4 $\pm$ 14.0	73.13 $\pm$ 20.4	-24.72 [-32.32, -17.12]	Clonidine	Yes
	minutes, mean $\pm$ SD	I2 (2 μ g/kg): 79.5 $\pm$ 12.8	73.13 $\pm$ 20.4	6.37 [-1.00, 13.74]	Placebo	No

CI = confidence interval; CR = clinically relevant

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized studies and therefore starts at high.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU, between 0-12 hours, and at 24 hours** was downgraded by three levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias, -1); and the optimal information size (OIS) was not met (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** was downgraded by three levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias, -1); and the OIS was not met (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption in PACU and at 24 hours** was downgraded by three levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2). For the outcome **total opioid consumption**, no GRADE could be given, because none of the studies reported on this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measures **sedation, hypotension, respiratory depression, and bradycardia** was downgraded by three levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias, -1); and the OIS was not met (imprecision, -2). For the outcome **emergence delirium**, the level of evidence could not be assessed because none of the studies reported on this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by three levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias, -1); and the OIS was not met (imprecision, -2).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of adding clonidine (intravenous or oral) to standard care in children undergoing surgery?

P: Children undergoing a surgical procedure

I: Clonidine + standard care

C: Standard care

O: Postoperative pain, anxiety, postoperative opioid consumption, adverse events, length of stay

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and anxiety, postoperative opioid consumption, adverse events, and length of stay as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain → PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption → opioid consumption in PACU, 24h and total, calculated to milligram morphine equivalent.
- Adverse events → Sedation, Hypotension, Respiratory depression, Bradycardia, Emergence delirium
- Length of stay → length of stay in hospital in days

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% in dose (morphine equivalents) was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 26-10-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 522 unique hits. Studies were selected based on the following criteria;

Inclusion criteria:

- Systematic review of RCTs or RCT
- Published ≥ 2000
- Children
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- No original research
- $N \leq 10$ per arm

A total of 60 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 54 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies (two systematic reviews, two additional RCTs) were included.

Results

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk

of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Freeman KO, Connelly NR, Schwartz D, Jacobs BR, Schreiber JM, Gibson C. Analgesia for paediatric tonsillectomy and adenoidectomy with intramuscular clonidine. *Paediatr Anaesth.* 2002 Sep;12(7):617-20. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00914.x. PMID: 12358658.
- Ghai B, Ram J, Chauhan S, Wig J. Effects of clonidine on recovery after sevoflurane anaesthesia in children undergoing cataract surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2010 May;38(3):530-7. doi: 10.1177/0310057X1003800319. PMID: 20514964.
- Gulhas N, Turkoz A, Durmus M, Tugal T, Gedik E, Ersoy MO. Oral clonidine premedication does not reduce postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Jan;47(1):90-3. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.470116.x. PMID: 12492804.
- Hackmann T, Friesen M, Allen S, Precious DS. Clonidine facilitates controlled hypotension in adolescent children. *Anesth Analg.* 2003 Apr;96(4):976-981. doi: 10.1213/01.ANE.0000052713.72875.13. PMID: 12651645.
- Hayden JC, Bardol M, Doherty DR, Dawkins I, Healy M, Breatnach CV, Gallagher PJ, Cousins G, Standing JF. Optimizing clonidine dosage for sedation in mechanically ventilated children: A pharmacokinetic simulation study. *Paediatr Anaesth.* 2019 Oct;29(10):1002-1010. doi: 10.1111/pan.13715. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31373752.
- Helali AM, Rahman Z, Amin R, Yousuf R, Ahmed A, Salam A, Haque M. Efficacy of Oral Clonidine as Pre-Anesthetic Medication in Reduction of Post-Operative Pain in Children-A Randomized Controlled Trial. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2013;6(6):632-6.
- Hsu YP, Chu KC, Bai CH, Huang CJ, Chen C, Hsu CW. Safety and efficacy of clonidine on postoperative vomiting and pain in pediatric ophthalmic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2019 Oct;29(10):1011-1023. doi: 10.1111/pan.13712. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31343796.
- Kinderformularium | Morfine. Accessed on 5-1-2024: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/16/morfine>
- Kinderformularium | Clonidine. Accessed on 5-1-2024: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/136/clonidine>
- Lambert P, Cyna AM, Knight N, Middleton P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 28;2014(1):CD009633. doi: 10.1002/14651858.CD009633.pub2. PMID: 24470114; PMCID: PMC10646408.
- Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Takao Y, Maekawa N, Obara H. Diclofenac and flurbiprofen with or without clonidine for postoperative analgesia in children undergoing elective ophthalmological surgery. *Paediatr Anaesth.* 2000;10(6):645-51. doi: 10.1111/j.1460-9592.2000.00589.x. PMID: 11119198.
- Sadozai L, Prot-Labarthe S, Bourdon O, Dager S, Deho A. Use of continuous infusion of clonidine for sedation in critically ill infants and children. *Arch Pediatr.* 2022 Feb;29(2):116-120. doi: 10.1016/j.arcped.2021.11.015. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039186.
- Wolf A, McKay A, Spowart C, Granville H, Boland A, Petrou S, Sutherland A, Gamble C. Prospective multicentre randomised, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: the SLEEPS (Safety profile, Efficacy and Equivalence in Paediatric intensive care Sedation) study. *Health Technol Assess.* 2014 Dec;18(71):1-212. doi: 10.3310/hta18710. PMID: 26099138; PMCID: PMC4781314.

Clonidine als additivum aan lokaal anestheticum

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van alfa-2-agonist clonidine als additivum aan lokaal anestheticum aan het locoregionaal of neuraxiaal blok bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Voor clonidine intraveneus/oraal, zie [module Clonidine](#).

Aanbeveling

Overweeg clonidine toe te voegen als adjuvans aan een lokaal anestheticum voor een perifere of neuraxiale zenuwblokkade, wanneer een verlengend analgetisch effect gewenst is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van de toevoeging van de alfa-2-agonist clonidine aan het locoregionaal blok bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er zijn 28 RCT's geïnccludeerd in de literatuursamenvatting. De operaties die de kinderen ondergingen waren divers. In de meeste studies werd clonidine als additivum aan een lokaal anestheticum bij een caudaal blok onderzocht, in enkele studies betrof het een perifere zenuwblokkade, zoals dorsaal penis blok of buikwandblok.

De studies waren doorgaans klein en hadden methodologische beperkingen. Hierdoor was er risico op vertekening van resultaten (risk of bias) en werd de optimale populatiegrootte (OIS) niet behaald door kleine aantallen. Daarom is de bewijskracht voor alle uitkomstmaten in meer of mindere mate afgewaardeerd. Bovendien werden in de geïnccludeerde studies verschillende meet- en rapportage methoden gebruikt (bijvoorbeeld verschillende pijn meetinstrumenten zoals Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) en de Children and Infants Postoperative Pain Scale (CHIPPS); en verschillen in rapportages zoals mediaan of gemiddelden) of waren de resultaten gelimiteerd beschreven in de studies, waardoor het bij de meeste uitkomstmaten niet mogelijk was om de resultaten te poolen. Derhalve zijn de resultaten vaak per studie beschreven.

Postoperatieve pijn op 0, 6 en 24 uur was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht laag. De totale bewijskracht komt daarmee uit op laag. Alleen op 6 uur na de operatie werd een mogelijk pijn verlagend effect gevonden in het voordeel van de toevoeging van clonidine; op 0 uur en 24 uur na was een geen verschil in effect.

Angst, postoperatief gebruik van opioïden, en adverse events (apneu, ademhalingsdepressie, hypotensie, sedatie, en delirium) waren gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten.

Voor adverse events apneu en delier werd geen bewijs gevonden. Voor de uitkomstmaten hypotensie en sedatie is de bewijskracht literatuur laag en toont het bewijs dat er mogelijk geen verschil is in effect tussen de onderzochte groepen.

Samenvattend kan de literatuur onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Clonidine heeft mogelijk een positief effect op postoperatieve pijn na 6 uur wanneer dit wordt toegevoegd aan lokaal anesthetica. Er is zijn beperkte resultaten op latere tijdstippen, dus over de duur van het mogelijke positieve effect is geen uitspraak te doen. Er zijn geen nadelige effecten van het toedienen van clonidine als adjuvans naar voren gekomen in deze literatuurstudie. Het toevoegen van clonidine kan dan ook veilig gebruikt worden als adjuvans en is te overwegen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de ouders en de patiënt is goede pijnbestrijding met zo min mogelijke bijwerkingen belangrijk. Van de patiënt of ouders van de patiënt kan men niet verwachten dat deze zoveel kennis van medicatie heeft om de keuze voor toevoeging van clonidine aan het locoregionaal blok kan maken te bespreken. Deze keuze dient te worden gemaakt door de behandelend zorgverlener, op basis van zijn/haar kennis en ervaring. De patiënt en ouders mogen verwachten van de behandelend arts dat deze de kennis heeft van de medicatie om een keuze van medicament te maken.

Kosten (middelenbeslag)

Clonidine is een goedkoop middel en zal bij implementatie niet tot substantieel hogere kosten leiden. Ten opzichte van andere alfa-2-agonisten, zoals dexmedetomidine, is het een goedkoper medicament.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat implementatie er geen bezwaren zijn op het gebied van aanvaardbaarheid of haalbaarheid. Clonidine behoort tot de standaard anesthesiemiddelen en is daardoor breed beschikbaar. Bij de keuze voor dit middel dienen uiteraard de contra-indicaties van clonidine in acht genomen te worden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn aanwijzingen dat toevoegen van clonidine mogelijk een positief additief effect heeft op de analgetisch effect van lokaal anesthetica bij perifere en neuraxiale zenuwblokkades. Het toevoegen van clonidine aan een lokaal anestheticum lijkt niet te leiden tot een toename van adverse events. De medicatie brengt minimale kosten met zich mee en minimale bezwaren ten aanzien van implementatie. Dit alles in acht nemend is het toevoegen van clonidine aan lokaal anesthetica te overwegen.

Het Kinderformularium heeft een doseringsadvies beschreven voor clonidine als adjuvans bij andere analgetica (Clonidine, Kinderformularium).

Onderbouwing

Achtergrond

Regelmatig worden er zowel neuraxiale blokken (caudaal of epiduraal) geplaatst bij kinderen als perifere zenuwblokkades. Bij beide groepen kan het gaan om een singleshoot techniek of met een katheter voor continue pijnstilling. Er wordt dan gebruik gemaakt van een lokaal anestheticum waarbij soms een additivum

gebruikt wordt. Clonidine, een alfa-2-agonist kan toegevoegd worden als additivum. Het doel van een additivum is de duur van het blok verlengen en het gebruik van opioïden te verlagen en mogelijk angst te verminderen.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

Low GRADE	Clonidine as adjuvant to a local anesthetic may result in little to no difference in postoperative pain at PACU arrival/ 0 hours when compared with a local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Anouar 2016; Bhati 2022; El-Hennway 2009; Joshi 2004; Koul 2009; Mostafa 2021; Potti 2017; Tripi 2005; Visoiu 2021</i>
Low GRADE	Clonidine as adjuvant to a local anesthetic may result in reduced postoperative pain at 6 hours when compared with a local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Anouar 2016; Bhati 2022; Jindal 2011; Narasimhamurthy 2016; Parameswari 2010; Potti 2017; Visoiu 2021</i>
Low GRADE	Clonidine as adjuvant to a local anesthetic may result in little to no difference in postoperative pain at 24 hours when compared with a local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Anouar 2016; Bhati 2022; El-Hennway 2009; Joshi 2004; Mostafa 2021; Narasimhamurthy 2016; Potti 2017; Visoiu 2021</i>

Anxiety

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of clonidine as adjuvant to a local anesthetic on anxiety when compared with local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Visoiu, 2021</i>

Postoperative opioid consumption

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of clonidine as adjuvant to a local anesthetic on postoperative opioid consumption in PACU when compared with local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Anouar 2016; Joshi 2004; Tripi 2005</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of clonidine as adjuvant to a local anesthetic on postoperative opioid consumption in 24 hours when compared with local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Joshi 2004; Tripi 2005</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of clonidine as adjuvant to a local anesthetic on total postoperative opioid consumption when compared with local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Akin 2010; De Negri 2001; Ivani 2000; Kalachi 2007; Tripi 2005</i>

Adverse events

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of clonidine as adjuvant to a local anesthetic compared with local anesthetic alone on adverse events apnea and postoperative emergence delirium in children undergoing abdominal surgery. <i>Source: -</i>
Low GRADE	Clonidine as adjuvant to a local anesthetic may result in little to no difference in adverse events respiratory depression and hypotension when compared with a local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Sources respiratory depression: Akbas 2005; Akin 2010; Bajwa 2010; Bhati 2022; El-Hennway 2009; Koul 2009; Narasimhamurthy 2016; Parameswari 2010; Potti 2017; Sanwatsarka 2017; Shaikh 2015; Singh 2012; Tripi 2005</i> <i>Sources hypotension: Akbas 2005; Akin 2010; El-Hennway 2009; Parameswari 2010; Potti 2017; Sanwatsarka 2017; Shaikh 2015; Singh 2012; Tripi 2005</i>
Low GRADE	Clonidine as adjuvant to a local anesthetic may result in little to no difference in sedation when compared with a local anesthetic alone in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Bawja 2010; Ivani 2000; Jindal 2011; Koul 2009; Potti 2017; Mostafa 2021; Narasimhamurthy 2016; Sanwatsarka 2017; Tripi 2005; Visoiu 2021</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

A description with study characteristics of each RCT is presented in Table 1. As shown in the table, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Number of patients per arm varied from 15 to 50. The mean age of children in the studies varies from 3 years to almost 14 years. The percentage of males was often not specified, but for the studies that did report the sex of the patients, the male percentage was high.

Table 1: Descriptives of included studies.

Author, year country	Population (I/C), mean age; sex (M/F)	Surgical procedure	Intervention	Control
Akbas, 2005 Turkey	N: 25/ 25 Age (years) $\pm$ SD: 6.08 ± 2.87 / 5.64 ± 3.13 M:F: not reported	Inguinal hernia repair and circumcision	ropivacaine 0.2% 0.75 ml/kg) plus clonidine 1 μ g/kg) (group RC)* caudal block	received ropivacaine 0.2%, 0.75 ml/kg) (group R)* <i>*Drugs were diluted in 0.9% saline (0.75 ml/kg)</i>
Akin, 2010 Turkey	N (I1/I2/C): 20/ 20/ 20 Age (years) $\pm$ SD: 4.1 ± 2 / 4.1 ± 2 M:F: not reported	Inguinal hernia repair or orchidopexy surgery	I1: Levobupivacaine 0.25% 0.75 ml/kg) and 2 μ g/kg) clonidine caudally and 5 ml normal saline i.v. (Group L-Ccau) I2: Levobupivacaine 0.25%, 0.75 ml/kg) and 2 μ g/kg) clonidine in 5 ml normal saline i.v. (Group L-Civ)	Levobupivacaine 0.25% 0.75 ml/kg) and 5 ml normal saline i.v (group L)
Anouar, 2016 Tunisia	N: 20/ 20 Age (months) $\pm$ SD: 30 ± 3.12 / 25.2 ± 5 M:F: 20:0/20:0	Day-case male circumcision	ml/Kg of bupivacaine 0.5% with 1 μ g/kg of clonidine in each side dorsal penile nerve block	0.1 ml/kg of bupivacaine 0.5% with placebo in each side
Bajwa, 2010 India	N: 22/ 22 Age (years) $\pm$ SD: 3.4 ± 1.42 / 3.1 ± 1.68 M:F: not reported	Elective lower abdominal surgery (hernia surgery)	0.25% ropivacaine, 0.5 ml/kg, with an addition of 2 μ g/kg clonidine via the caudal route*	0.25% ropivacaine, 0.5 ml/kg* *with a total volume being constant at 0.5 ml/kg in both the study groups

Bhati 2022 India	N: 20/ 20 Age (years) $\pm$ SD: $3.85 \pm 1.39/$ 3.40 ± 1.31 M:F: 20:0/20:0	Infraumbilical elective surgery	caudal injection of 0.25% levobupivacaine at a dose of 1 mL/kg body weight with clonidine 0.5 μ g/kg	caudal injection of 0.25% levobupivacaine at a dose of 1 mL/kg body weight
De Mey, 2000 Belgium	N: 30/ 30 Age (months) $\pm$ SD: $39.1 \pm 29.4/$ 38.3 ± 32.2 M:F: 30:0/30:0	Hypospadias repair	0.5 mL kg^{-1} bupivacaine 0.25% caudally + 1 μ g kg^{-1} clonidine (group II)	0.5 mL kg^{-1} bupivacaine 0.25% caudally (group I)
De Negri, 2001 Italy	N (I1/I2/I3/C): 15/ 15/ 15/ 15 Age (months) $\pm$ SD: $31 \pm 10/ 28 \pm 14/$ $32 \pm 9/ 28 \pm 12$ M:F: 15:0/ 15:0/ 15:0/ 15:0	Hypospadias repair	I1: ropivacaine 0.08% 0.16 mg/kg/h plus clonidine 0.04 mg/kg/h (Group RC1) I2: ropivacaine 0.08% 0.16 mg/kg/h plus clonidine 0.08 mg/kg/h (Group RC2) I3: ropivacaine 0.08% 0.16 mg/kg/h plus clonidine 0.12 mg/kg/h (Group RC3) Epidural	plain ropivacaine 0.1% 0.2 mg/kg/h (Group R)
El-Hennway, 2009 Egypt	N: 30/ 30 Age (months) (range): 45 (6– 69)/ 43 (7–66) M:F: not reported	Lower abdominal surgeries	bupivacaine 0.25% (1 ml/ kg) with clonidine 2 mg/kg in normal saline 1 ml caudal block	bupivacaine 0.25% (1 ml/kg) with normal saline 1 ml
Ivani, 2000 Italy	N: 20/ 20 Median age (years) (range): 3 (1–7)/ 3 (1–7) M:F: 16:4/ 18:2	Elective sub-umbilical surgery	caudal block with 1 ml/kg of ropivacaine 0.1% with the addition of clonidine 2 mg/kg	caudal block with 1 ml/kg of ropivacaine 0.2%

Jindal, 2011 India	N: 25/ 25 Age (months) $\pm$ SD: 8.48 ± 7.11 / 7.92 ± 6.48 M:F: 17:8/19:6	Elective cleft lip repair	clonidine from a 150 $\mu\text{g/ml}$ ampoule was diluted and 1 $\mu\text{g/kg}$ was drawn with a tuberculin syringe and added to 0.5 ml of 0.5% bupivacaine; the resulting mixture was reconstituted with saline to a volume of 1 ml to maintain a bupivacaine concentration of 0.25%	solution of 1 ml 0.25% bupivacaine solution was prepared by adding 0.5 ml saline to 0.5 ml of 0.5% bupivacaine
Joshi, 2004 USA	N: 18/ 17 Age (months) $\pm$ SD: 28 ± 22 / 44 ± 31 M:F: 3:15/ 2:15	Unilateral hernia, hydrocelectomy, or orchidopexy	2 $\mu\text{g/kg}$ of clonidine (100 $\mu\text{g/ml}$) in addition to the bupivacaine. Caudal block	equal volume of preservative-free normal saline
Koul, 2009 India	N: 20/ 20 Age (years) $\pm$ SD: 3.45 ± 2.06 / 3.28 ± 1.65 M:F: not reported	Inguinalherniotomy	Caudal epidural injection of 0.75ml/kg of 0.25% bupivacaine with 2 $\mu\text{g/kg}$ of clonidine	Caudal epidural injection of 0.75 ml/kg of 0.25% bupivacaine
Laha, 2012 India	N: 15/ 15 Age (years) $\pm$ SD: $4.8 (\pm 2.6)$ / $4.7 (\pm 2.6)$ M:F: 11:4/11:4	Lower abdominal, perineal, and lower limb surgeries	caudal injection of mixture of ropivacaine 0.2% (1 ml/kg) with clonidine 2 $\mu\text{g/kg}$	caudal injection of plain ropivacaine 0.2% (1 ml/kg)
Mostafa, 2021 Egypt	N: 30/ 30 Age (years) $\pm$ SD: 5.68 ± 1.7 / 5.37 ± 1.6 M:F: not reported	Laparoscopic orchiopexy	levobupivacaine plus clonidine transversus abdominis plane block	levobupivacaine plus normal saline
Narasimhamurthy, 2016 India	N: 30/ 30 Age (years) $\pm$ SD: $4.8 + 1.7$ / $4.7 + 1.7$ M:F: 25:5/ 26:4	Infraumbilical surgeries (circumcision, herniotomy and orchidopexy)	mixture of 0.2% Ropivacaine and preservative free Clonidine 1 $\mu\text{g/kg}$. caudal block	mixture of 0.2% Ropivacaine and normal saline

Parameswari, 2010 India	N: 50/ 50 Age (months): 19/ 21 M:F: 47:3/ 47:3	Subumbilical surgeries under general anesthesia (circumcision; orchidopexy; herniotomy)	Bupivacaine with 1 $\mu\text{g/kg}$ clonidine caudal block	Plain bupivacaine
Potti, 2017 India	N (I1/I2/C): 25/ 25/ 25 Age (years) $\pm$ SD: $4.7 \pm 2/ 4.6$ $\pm 1/ 4.32 \pm 2$ M:F: not reported	Elective infraumbilical surgeries	I1: Group B (n = 25) received levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg with 1 $\mu\text{g/kg}$ clonidine caudally and 5 mL of normal saline i.v I2: Group C (n = 25) received levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 1 $\mu\text{g/kg}$ clonidine in 5 mL normal saline i.v	Group A (n = 25) received levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 5 mL of normal saline i.v
Priolkar, 2016 India	N: 30/ 30 Age (years) $\pm$ SD: $4.43 \pm 1.52/$ 4.63 ± 1.73 M:F: not reported	Infraumbilical operations	Group: BC: Mixture of 1 mL/kg of 0.125% bupivacaine with preservative free clonidine 1 $\mu\text{g/kg}$. Caudal block	Group: B: 1 mL/kg of 0.125% bupivacaine solution
Rawat, 2019 India	N: 32/ 32 Age (years) $\pm$ SD: $4.14 \pm 1.05/$ 4.16 ± 1.87 M:F: 15:7/14:8	Elective perineal surgeries	Group III – 0.25% levobupivacaine (1 mL/kg) with clonidine 1 $\mu\text{g/kg}$ Caudal block	Group I - 0.25% levobupivacaine (1 mL/kg)
Sanwatsarkar, 2017 India	N: 25/ 25 Age (years) $\pm$ SD: $6.28 \pm 1.21/$ 6.64 ± 1.29 M:F: 23:2/22:3	Umbilical surgeries under general anesthesia	Group BC received 1 mL/kg 0.25% bupivacaine + 1 $\mu\text{g/kg}$ clonidine in normal saline Caudal block	Group B received 1 mL/ kg 0.25% bupivacaine in normal saline

Shaikh, 2015 India	N: 30/ 30 Age (months) $\pm$ SD: 58.30 ± 27.92 / 74.40 ± 37.34 M:F: 27:3/ 28:2	Elective sub-umbilical, perineal and lower limb surgeries	Group B received caudal 0.25% bupivacaine 1 ml/Kg with clonidine 1 μ g/Kg as an adjuvant made to 0.5 ml with normal saline	Group A received caudal 0.25% bupivacaine plain with 0.5 ml Normal saline
Singh, 2012 Nepal	N: 20/ 20 Age (years) $\pm$ SD: 5.45 ± 2.5 / 6.10 ± 2.19 M:F: not reported	Below umbilical surgeries	Group BC received 0.75 ml/kg of 0.25% bupivacaine with 1 μ g/ kg of clonidine in normal saline Caudal block	Group B received 0.75 ml/kg of 0.25% bupivacaine in normal saline
Tripi, 2005 India	N: 18/ 17 Age (months) $\pm$ SD: 59.0 ± 30.4 / 67.6 ± 30.5 M:F: 2:16/ 5:12	Ureteroneocystostomy	1 ml/kg 0.125% bupivacaine with 1 μ g/kg clonidine Caudal block	preincision caudal block consisting of either 1 ml/kg 0.125% bupivacaine
Visoiu, 2021 USA	N: 26/ 24 Median age (years) (Q1,Q3): $13.0 (11.0,$ $15.0)$ / 13.0 $(11.5, 15.5)$ %F: 46/ 54	Laparoscopic appendectomy	The R+C group received two 20 ml syringes with 10 ml of ropivacaine 0.5 % and 1 μ g/kg of clonidine (100 μ g =1 ml) for a total volume of 11 ml. Each patient in the R+C group received a total of 2 μ g/kg clonidine. Rectus sheath nerve block	The RO group received two 20 ml syringes, each with 10 ml of ropivacaine 0.5% and a 1 ml of normal saline

Results

1. Postoperative pain

In the included studies different pain scales were used to assess postoperative pain. Table 2 includes the descriptions of these different scales.

Table 2. Different pain scales used to assess postoperative pain.

Name	Abbreviation	Scoring	Score range	Meaning

Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS)	CHEOPS	6 categories of pain behavior: Cry, facial, verbal, torso, touch, and legs	0 to 2 or 1 to 3 is assigned to each activity, total score range 4-13	higher scores indicating greater level of pain
Children and Infants Postoperative Pain Scale (CHIPPS)	CHIPPS	4 items: crying, facial expression, trunk's posture, legs' posture and motor restlessness	0 to 2 points per item, total score range 0-8	higher scores indicating greater level of pain
FACES scale	-	five categories: crying, facial expression, position of torso, position of legs and motor restlessness	Complication score 1, none; 2, moderate; 3, severe	higher scores indicating greater level of pain
FACES Pain Rating Scale (Wong-Baker)	-	6 faces; the first face represents a pain score of 0, and indicates "no hurt". The second face represents a pain score of 2, and indicates "hurts a little bit". The third face represents a pain score of 4, and indicates "hurts a little more". The fourth face represents a pain score of 6, and indicates "hurts even more"	0-6	higher scores indicating greater level of pain
Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Behavioral Pain Scale	FLACC	5 categories: face, legs, activity, cry, and consolability	0 to 2 points per category, total score range 0-10	higher scores indicating greater level of pain
Numeric pain rating scale	NRS	0 being no pain and 10 the worst imaginable pain	0-10	higher scores indicating greater level of pain
Objective Pain Scale	OPS	4 pain behaviors: crying, movement, agitation, and verbalization	0 to 2 points per category, total score range 0-10	higher scores indicating greater level of pain
Visual analog scale	VAS	A continuous scale ranging from no pain to worst pain	0 to 10	higher scores indicating greater level of pain

1.1. Postoperative pain at PACU arrival/ 0 hours

Nine studies reported on postoperative pain at PACU arrival or pain assessed at 0 hours. All studies used different measurement and reporting methods. Therefore, the results are described per study.

Anoar (2016) assessed pain using the CHEOPS and reported mean pain scores ($\pm$ standard deviation, SD). The mean pain scores were 5.8 ($\pm$ 0.9) and 6.4 ($\pm$ 0.8) in the clonidine ($n=20$) and control group ($n=20$), respectively (MD -0.60, 95% CI -1.13 to -0.07). This difference is not clinically relevant.

Bhati (2022) used the OPS and reported only mean pain scores. The mean pain score was 0 for both the intervention ($n=20$) and control group ($n=20$), respectively (MD 0).

El-Hennway (2009) assessed pain with the FLACC and reported participant's pain intensity in percentages per score. For the intervention group the distribution of the scores was as follows, score 0= 45%, score 1= 40%, score 2= 15%, and for the control group scores were 0 = 25%, score 1= 45%, score 2= 30%.

Joshi (2004) assessed with the FACES scale reported by a nurse and reported mean pain scores ($\pm$ SD). A pain score of 6.7 ($\pm$ 1.5) in the intervention group ($n=18$) and a pain score of 6.8 ($\pm$ 1.7) the control group ($n=17$) was found (mean difference (MD) -0.10; 95 % CI -1.16 to 0.96). This difference is not clinically relevant.

Koul (2009) assessed pain with the OPS at 30 minutes, 1 hour and 2 hours and reported mean OPS scores ($\pm$ SD) over these time-intervals. The mean pain scores were 4.65 ($\pm$ 0.25) and 4.55 ($\pm$ 0.25) in the intervention ($n=20$) and control group ($n=20$), respectively (MD - 0.10 95% CI -0.05 to 0.25). This difference is not clinically relevant.

Mostafa (2021) assessed pain using the CHEOPS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 4.00 ($\pm$ 0.1) and 4.10 ($\pm$ 0.3) in the intervention ($n=30$) and control group ($n=30$), respectively (MD - 0.10 95% CI -0.47 to 0.27). This difference is not clinically relevant.

Potti (2017) assessed pain using the CHIPPS and authors reported the number of patients experiencing each score (Table 3).

Table 3. CHIPPS pain scores at 1 hour (Potti 2017).

CHIPPS score	0	1	2	3	≥4
I1: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg with 1 mug/kg clonidine caudally and 5 mL of normal saline i.v	25 (100%)				
I2: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 1 mug/kg clonidine in 5 mL normal saline i.v	25 (100%)				
C: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 5 mL of normal saline i.v	20 (80%)	3 (12%)	2 (8%)		

Tripi (2005) assessed pain using the FACES Pain Rating Scale for children 1 to 3 years old, and the FLACCS for children 4 years or older. Only mean values were reported; the mean pain scores were 0.90 and 1.18 in the intervention (n=18) and control group (n=17), respectively (MD -0.28). This difference is not clinically relevant.

Visoiu (2021) assessed pain using a NRS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 1.20 ($\pm$ 2.55) and 1.79 ($\pm$ 2.78) in the intervention (n=25) and control group (n=19), respectively (MD -0.59, 95% CI -2.19 to 1.01). This difference is not clinically relevant.

1.2. Postoperative pain at 6 hours

Seven studies reported on postoperative pain at 6 hours. All studies used different measurement and reporting methods. Therefore, the results are described per study.

Anoar (2016) used the CHEOPS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 4.5 ($\pm$ 0.5) and 6.2 ($\pm$ 1.1) in the intervention (n=20) and control group (n=20), respectively (MD -1.70, 95% CI -2.23 to -1.17). This difference is clinically relevant, in favor of clonidine.

Bhati (2022) used the OPS and reported only mean pain scores. The mean pain score was 0.75 versus 5 for the intervention (n=20) and control group (n=20), respectively (MD -4.25). This difference is clinically relevant, in favor of clonidine.

Jindal (2011) assessed pain with the FLACC and reported participant's pain intensity in percentages per predefined score-ranges. For the intervention group (n=25) the distribution of the scores was as follows, 0-3 (no pain to mild pain) 24 (96%) 4-6 (moderate pain) 1 (4%); and for the control group (n=25) the scores were 0-3 (no pain to mild pain) 21 (84%) 4-6 (moderate pain) 3 (12%).

Narasimhamurthy (2016) assessed pain with the FLACC and reported number of patients with a score $\geq$ 4. Zero of 30 patients (0%) in the clonidine group; and 18 of 30 patients (60%) in the control group had a pain score $\geq$ 4. This difference in percentages is in favor of clonidine.

Parameswari (2010) assessed pain with the FLACC scale and reported results into categorized scores of four groups of pain severity (0 = No pain; 1 - 3 = Mild pain; 4 - 7 = Moderate pain; 8 - 10 = Severe pain). In the clonidine group, 33 of 50 patients (66%) had no to mild pain compared to 12 of 50 patients (24%) in the control group; and 17 patients (34%) in the clonidine group experienced moderate to severe pain compared to 38 patients (76%) in the control group. This difference in percentages is in favor of clonidine.

Potti (2017) assessed pain using the CHIPPS and reported the number of patients experiencing each score (Table 4). The difference between both clonidine groups and the control group is in favor of the clonidine groups.

Table 4. CHIPPS pain scores at 6 hours (Potti 2017).

	CHIPPS score 0	1	2	3	≥4
I1: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg with 1 mug/kg clonidine caudally and 5 mL of normal saline i.v	6 (24%)	18 (72%)	1 (4%)		
I2: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 1 mug/kg clonidine in 5 mL normal saline i.v	1 (4%)	5 (20%)	12 (48%)	4 (16%)	3 (12%)
C: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 5 mL of normal saline i.v			1 (4%)		24 (96%)

Visoiu (2021) assessed pain using a NRS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 2.28 ($\pm$ 2.49) and 2.43 ($\pm$ 2.95) in the intervention (n=18) and control group (n=14), respectively (MD -0.15, 95% CI -2.08 to 1.78). This difference is not clinically relevant.

1.3. Postoperative pain at 24 hours

Seven studies reported on postoperative pain at 24 hours. All studies used different measurement and reporting methods. Therefore, the results are described per study.

Anoar (2016) used the CHEOPS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 5.8 ($\pm$ 0.9) and 7.7 ($\pm$ 0.4) in the intervention (n=20) and control group (n=20), respectively (MD -1.90, 95% CI -2.33 to -1.47). This difference is clinically relevant.

Bajwa (2010) used the OPS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 3.58 ($\pm$ 0.40) and 3.72 ($\pm$ 0.42) in the intervention (n=22) and control group (n=22), respectively (MD -0.14; 95% CI -0.38 to 0.10). This difference is not clinically relevant.

El-Hennway (2009) assessed pain with the FLACC and reported participant's pain intensity in percentages

per score. At 24 hours postoperatively, for the intervention group (n=30) the distribution of the scores was as follows, score 1 (30%), score 2 (40%), score 3 (30%), and for the control group (n=30) score 1 (40%), score 2 (40%), score 2 (20%).

Joshi (2004) assessed pain at 24 hours postoperatively based on parent reported visual analog scale (VAS) scores (0 representing no pain, and 10 representing worst imaginable pain) at rest and during movement. At rest, a pain score of 1.9 (± 2.7) in the intervention group (n=18) and a pain score of 1.8 (± 1.9) in the control group (n=17) was found (MD 0.10; 95 % CI -1.44 to 1.64).

This difference is not clinically relevant. During movement, a pain score of 3.6 (± 3.3) in the intervention group (n=18) and a pain score of 3.2 (± 2.3) the control group (n=17) was found (MD 0.40; 95 % CI -1.48 to 2.28). This difference is not clinically relevant.

Mostafa (2021) assessed pain using CHEOPS and reported mean pain scores ($\pm$ SD). The mean pain scores were 4.13 (± 0.3) and 4.13 (± 0.3) in the intervention (n=30) and control group (n=30), respectively (MD 0.00, 95% CI -0.45 to 0.15). This difference is not clinically relevant.

Narasimhamurthy (2016) assessed pain with the FLACC scale and reported number of patients with a score ≥ 4 . Three of 30 patients in the clonidine group (10%); and 2 of 30 patients in the control group (6.6%) had a pain score ≥ 4 .

Potti (2017) assessed pain using the CHIPPS and reported the number of patients experiencing each score (Table 5).

Table 5. CHIPPS pain scores at 24 hours (Potti 2017)

CHIPPS score	0	1	2	3	≥ 4
I1: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg with 1 mug/kg clonidine caudally and 5 mL of normal saline i.v		1 (4%)	3 (12%)	1 (4%)	20 (80%)
I2: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 1 mug/kg clonidine in 5 mL normal saline i.v			1 (4%)		24 (96%)
C: (n = 25) levobupivacaine 0.25% 1 mL/kg caudally and 5 mL of normal saline i.v					25 (100%)

1.4. Reporting of postoperative pain with incomplete information

Ten other included studies did measure postoperative pain but only reported limited or unreadable data in the results section:

Akbas (2005) used the observational Oucher Pain Scale and only reported that there were no statistically significant differences among the groups with respect to the pain scoring.

Akin (2010) used the CHIPPS and presented results in a graph from which the data are not readable. The graph shows that the control group had higher pain scores during the first postoperative hour but were similar with the intervention group at 6h and 24h postoperatively.

De Mey (2000) used a VAS in children older than 5 years and CHEOPS in children less than 5 years of age, but no absolute pain scores are reported in the results section. The authors only report that the pain scores at 2, 6 and 12h postoperatively were not significantly different among the groups.

De Negri (2001) used the CHEOPS once in the recovery room and every 4h if the patient was awake, but only reported that pain scores were lower in the group receiving ropivacaine plus clonidine 0.12 mg compared to ropivacaine plus lower doses of clonidine (0.04 and 0.08 mg) and plain ropivacaine.

Ivani (2000) used the OPS and registered the mean of the maximum scores for each individual patient who did not require supplemental analgesia during the 24h study period. They report that OPS scores were similar between the control (mean: 1, range: 0–4; n=20) and the intervention (mean: 1, range: 0–4; n=20) groups (MD: 0).

Laha (2012) used the CHEOPS at PACU, 4h, 8h and 24h, and presented results in a graph from which the data are not readable. The graph shows that pain scores were (slightly) higher for the clonidine group compared to the control group - with pain scores increasing over time.

Rawat (2019) used the CHIPSS and presented results in a graph from which the data are not readable. The graph shows that pain scores are lower in the clonidine compared to the control group at 0, 6, and 12h after surgery.

Sanwatsarka (2017) used the FLACC scale and presented results in a graph from which the data are not readable. The authors report that: FLACC pain score never reached ≥ 4 during the first 3h after surgery in both groups; the number of patients with FLACC pain score ≥ 4 were significantly more in the control group at the end of 4th (46%), 8th (56%) and 12th (72%) hour postoperatively compared to the clonidine group; more children in the control group had moderate to severe pain at 4h, 8h and 12h postoperatively, compared to children in the clonidine group.

Shaikh (2015) used the FLACC scale and presented data in a graph from which the data are not readable. The graph shows that the FLACC score begins at a score of 0 at 0h postoperatively for both groups; that the clonidine group has a much lower score compared to the control group at 4-8hr; and that at 24h postoperatively the clonidine group still has lower pain scores, but there is less difference with the control group.

Singh (2012) used the FLACC scale and presented results in a graph from which the data are not readable. In this study, efficacy of ketamine, fentanyl and clonidine were compared with a control group and the authors

report that the FLACC pain score in the clonidine group was statistically significant lower compared to the other groups.

2. Anxiety

Only one study (**Visoiu, 2021**) reported on the outcome anxiety. In children undergoing bilateral rectus sheath blocks for laparoscopic appendectomy surgery, they used the State-Trait Anxiety Inventory for Children (scores can range from 20 to 80, with higher scores correlating with greater anxiety) six hours after rectus sheath injections to score postoperative anxiety. The mean STAIC anxiety scores were 29.0 (26.0, 32.0) and 30.0 (27.0, 30.0) in the clonidine (n=23) and control group (n=18), respectively (MD -1 in favor of the clonidine group).

3. Postoperative opioid consumption

3.1. Postoperative opioid consumption in PACU

Three studies reported on postoperative opioid consumption in PACU. All three studies used different reporting methods, which meant that the results could not be pooled, and the results are described per study. In the study by **Anouar (2016)** supplemental analgesia of intravenous nalbuphine increments of 0.2 µg/kg was provided if the CHEOPS pain score was >7. The authors reported that no patient in the intervention group (n=20) nor in the control group (n=20) needed nalbuphine [RD: 0; 95% CI -0.09 to 0.09]. This difference is not clinically relevant.

In the study by **Joshi (2004)** fentanyl was given if the child had observable moderate or severe pain based on the faces scale (compilation score ≥ 2 ; see postoperative pain section, Table 2). The dose of fentanyl was 0.6 (± 0.4) µg/kg in the intervention group compared to 0.8 (± 0.5) µg/kg in the control group (MD -0.20, 95% CI -0.50 to 0.10). This difference is not clinically relevant.

In the study by **Tripi (2005)** only mean intravenous morphine requirements for rescue therapy were reported (no SD). The consumption of morphine in PACU was 0.02 mg/kg in the intervention group compared to 0.05 mg/kg in the control group (MD 0.03). This difference is clinically relevant in favor of the control group.

3.2. Postoperative opioid consumption in 24 hours

Two studies reported on postoperative opioid consumption in 24h. In the study by **Joshi (2004)** doses of tylenol/codeine were given by the parents if their child appeared to be in pain. The mean number of doses of tylenol/codeine at 24h was 2.6 (± 1.4) in the intervention group compared to 2.8 (± 2.5) in the control group (MD 0.20, 95% CI -1.13 to 1.53). This difference is not clinically relevant.

Tripi (2005) only reported mean intravenous morphine requirements for rescue therapy at 24h were reported (no SD). The consumption of morphine at 24h was 0.1 mg/kg in the intervention group compared to 0.2 mg/kg in the control group (MD 0.1). This difference is clinically relevant in favor of the intervention group.

3.3. Postoperative opioid consumption in total postoperative period

Five studies reported on postoperative opioid consumption in total postoperative period. All studies used different reporting methods, which meant that the results could not be pooled, and the results are described

per study.

In the study by **Akin (2010)** patients with a CHIPPS score ≥ 4 were given tramadol oral drops (2 mg/kg). The authors reported on the number of patients requiring tramadol in the first 24h postoperatively: 19 of 20 (95%) patients who received clonidine caudally (I1); 13 of 20 (65%) patients who received clonidine in normal saline (I2) and 17 of 20 (85%) patients who only received levobupivacaine (C) required the rescue analgesic (RR I1 vs C: 1.12; 95% CI 0.91 to 1.38; RR I2 vs C: 0.76; 95% CI 0.53 to 1.11).

In the study by **De Negri (2001)** each child was prescribed acetaminophen/codeine suppositories to be given by the nurse if patients had CHEOPS scores >9 on two consecutive assessments 5min apart during the 48h study period. No absolute values were presented in the results section, but the authors report that the median number of postoperative analgesic doses was 4.0 in the control group, 4.0 in the group receiving clonidine 0.04 mg, 1.0 in the group receiving clonidine 0.08 mg, and 1.0 in the group receiving clonidine 0.04 mg.

In the study by **Ivani (2000)** a fixed combination paracetamol (350 mg)-codeine (15 mg) suppository was administered if the patient's OPS score was >5 . Fewer patients needed supplemental paracetamol-codeine suppositories during the 24-h study period in the intervention group (2 of 20; 10%) compared to the control group (9 of 20; 45%) (RR: 0.22; 95% CI 0.05 to 0.90).

In the study by **Kalachi (2007)** tramadol 1–2 mg/kg IV was used for rescue analgesia if the pain score was ≥ 30 mm on a 0-100 mm VAS. Need for rescue analgesic during the first 24h after surgery was reported as yes/no. In the clonidine group, 29 of 42 (69%) needed tramadol compared to 26 of 63 patients in the control group (RR 1.67, 95% CI 1.17 to 2.39).

In the study by **Tripi (2005)** total number of patients requiring mean intravenous morphine requirements for rescue therapy during the 24h study period was reported. Five of 18 patients (27.7%) in the clonidine group received no postoperative morphine, compared to 1 of 15 (6.7%) in the control group (RR 4.17, 95% CI 0.54 to 31.88).

4. Adverse events

4.1. Apnea

Not reported.

4.2. Respiratory depression

Thirteen studies reported on the incidence of respiratory depression (a decrease in oxygen saturation $<93\%$, requiring oxygen by face mask). Figure 1 shows that there is no difference in risk between the pooled clonidine group (n=335) and pooled control group (n=334) (RD 0.00, 95% CI -0.02 TO 0.02).

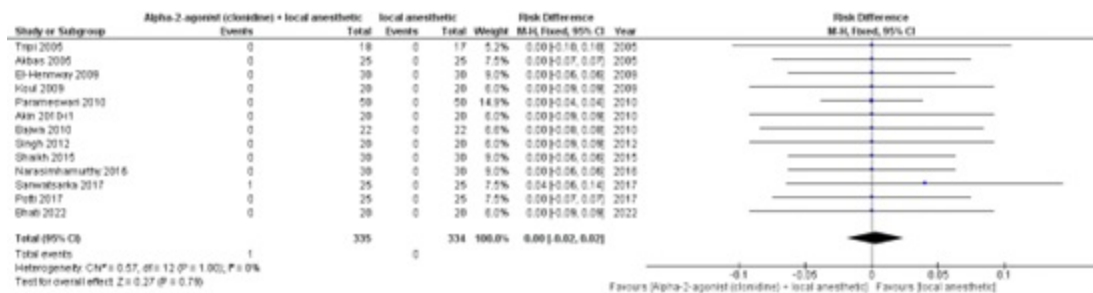


Figure 1: respiratory depression.

4.3. Hypotension

Ten studies reported incidence of hypotension (systolic blood pressure (SBP) <70 mm Hg). Figure 2 shows that there is no difference in risk between the pooled clonidine group (n=304) and pooled control group (n=324) (RD 0.03, 95% CI -0.00 to 0.07).

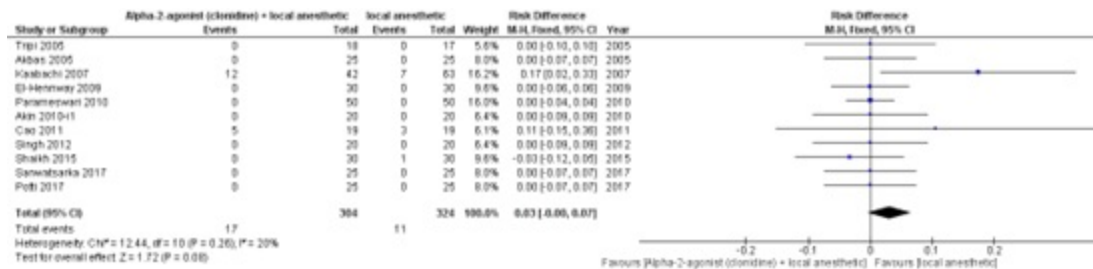


Figure 2: Hypotension.

4.4. Sedation

In total 20 studies reported on sedation levels. Eleven studies reported data that could be interpreted for (clinical) relevance (Table 6). The other studies (n=9) only reported limited information or unreadable data in the results section and are described below the table. All studies used different measurement and reporting methods. Therefore, the results are described per study.

Table 6. Sedation scores per study.

Study	Sedation scale	Time	Reporting	Clonidine group	N	Control group	N	Outcome (MD, RD)	Clinical relevance
Bawja (2010)	three-point scale (opening of eyes: 3 = spontaneously, 2 = to verbal command, 1 = to physical shaking, 0 = not arousable)	24 h time interval (10-min interval after extubation and thereafter at intervals of 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 and 24 h)	Mean (±SD)	2.86 (± 0.52)	22	2.68 (± 0.56)	22	MD 0.18, 95% CI -0.14 to 0.50	No

Ivani (2000)	a four-point scale [0 (alert)–3 (not arousable)]	Until the patients were once again alert as indicated by spontaneous eye opening	Mean (range)	mean: 1, range: 0–2	20	mean: 1, range: 0–1	20	MD 0	No
Jindal (2011)	University of Michigan sedation scale (UMSS) (0-3 score range)	At extubation (PACU)	% per sedation score [0:1:2:3]	24%, 48%, 24%, 4%	25	16%, 40%, 32%, 16%	25	Similar distribution	No
Koul (2009)	four-point sedation score (1: asleep, not arousable by verbal contact; 2: asleep, arousable by verbal contact; 3: drowsy not sleeping; 4: alert/aware)	30minutes, 1 hour and 4 hours after the operation	mean sedation scores over these time-intervals	2.8 (± 0.45)	20	2.83 (± 0.47)	20	MD -0.03 95% CI - 0.32 to 0.26	No

Potti (2017)	Ramsay Sedation Score	1h, 6h, 12h	Mean (±SD)	PACU (1h) <i>I_B: 2.52 ± 0.51</i> <i>I_C: 2.40 ± 0.50</i> 6 hours <i>I_B: 2.00 ± 0.00</i> <i>I_C: 2.00 ± 0.00</i> 12 hours <i>I_B: 2.00 ± 0.00</i> <i>I_C: 2.00 ± 0.00</i>	25	PACU (1h) <i>2.40 ± 0.50</i> 6 hours <i>2.00 ± 0.00</i> 24 hours <i>not reported</i>	25	PACU (1h) <i>2.40 ± 0.50</i> 6 hours <i>2.00 ± 0.00</i>	
Mostafa (2021)	five-point sedation score (1. awake and alert, 2. sleeping but easily arouses to voice or light touch, 3. Arouses to loud voice or shaking, 4. arouses with painful stimuli and 5. cannot be aroused)	After the block	Mean (±SD)	1.33 (± 0.1)	30	1.17 (± 0.1)	30	MD 0.16, 95% CI 0.11 to 0.21	No

Narasimhamurthy (2016)	three-point sedation score (0- awake, 1- arousable by voice, 2- arousable to pain, 3- unarousable)	First 2 hours	Number of patients per score	Score = 0 22 of 30 Score = 1 8 of 30	30	Score = 0 22 of 30 Score = 1 8 of 30	30	Score = 0 RD 0.00 95% CI - 0.22 to 0.22 Score = 1 RD 0.00 95% CI - 0.22 to 0.22	No
Sanwatsarka (2017)	a four-point sedation score (1 Asleep, not arousable by verbal contact; 2 Asleep, arousable by verbal contact; 3 Drowsy not sleeping; 4 Alert/awake)	0,1,2,4,8,12h	Mean (±SD)	0h 1.88±0.2112 4h 3.08±0.2208 12h 3.72±0.4032	25	0h 2.84±0.2688 4h 3.8±0.32 12h 4±0.0	25	0h MD -0.96 95% CI - 1.09 to - 0.83 4h MD -0.72 95% CI - 0.87 to - 0.57 12h MD -0.28	No
Tripi (2005)	5-point sedation score ranging from 1 (asleep, no response to painful stimulus) to 5 (crying, agitated or restless).	15-minute intervals in the PACU	Mean	Initial score 3.2 All scores 3.4	18	Initial score 3.0 All scores 3.4	17	Initial score MD 0.2 All scores MD 0	No
Visoiu (2021)	Sedation Level (0, 1, 2)	PACU	% of patients per score [0, 1, 2]	18%, 77%, 5%	26	19%, 76%, 5%	24	Similar distribution	No

MD= mean difference; PACU=post anesthesia care unit; RD=risk difference; SD=standard deviation

Akbas (2005) used a three-point score (1, awake; 2, asleep but arousable by verbal contact; 3, asleep and not arousable by verbal contact) and only reported that sedation scores were higher in the clonidine group for the first 1-h period after the operation compared to the control group.

Akin (2010) used the Ramsay Sedation Score (1, awake: agitated or restless or both; 2, awake: cooperative, oriented, and tranquil; 3, awake but responds to commands only; 4, asleep: brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus), but the data were presented in a graph from which the data was not readable. The authors reported that the mean postoperative sedation score was higher in the group that received levobupivacaine + clonidine caudally at 30-, 60- and 240-min post procedure compared to the group that received only levobupivacaine (control) and the group that received levobupivacaine + clonidine i.v. but not at extubation, 15 and 120 min and 6, 12 and 24 h postoperatively.

Bhati (2022) used the Ramsay Sedation Score at PACU at arrival and then every hour, but only reported in the results section that the score was 3 at 60 minutes post-block and that all children were awake and alert 120 minutes post-block.

De Negri (2001) assessed the degree of sedation with a three-point sedation scale based on eye opening (0 5 eyes open spontaneously; 1 5 eyes open to speech; 2 5 eyes open in response to physical stimulation) in the recovery room and every 4 h if the patient was awake for 48 h study period and presented data in a figure that was not readable. It was only reported that no statistical difference was found among the different study groups.

Joshi (2004) sedation level was scored with 0 corresponding to 'asleep' and 10 corresponding to 'awake'. In the results section no absolute values are reported, but author report "there was no difference between the groups with respect to sedation the night of surgery or the following morning."

Kaaibachi (2005) using a three-point scale (0, alert; 1, asleep but easy arousable; 2, asleep but not easily arousable) to measure sedation. In the results section they only report that there was no significant difference in the sedation scores between both groups either in recovery room (sedation score 2, 5% in the clonidine group versus 48% in the control group) or during the first 6 h.

Rawat (2019) used the Ramsay Sedation Score and presented data in a (bar) graph from which the values are not readable. The graph shows that sedation scores are higher in the clonidine group compared to the control group over all time points (0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h post-surgery).

Shaikh (2015) used a sedation score 0-3 according to child's alertness and arousability. Data were presented in a figure and not readable. Sedation scores up to 8 hours postoperatively were lower in the control group as compared to the clonidine group. At 8 hours, both groups had a sedation score of 0.

Singh (2012) assessed sedation by using a four-point sedation score (Patient sedation score was defined as 1: Asleep, not arousable by verbal contact 2: Asleep, arousable by verbal contact, 3: Drowsy, not sleeping, 4:

Alert/ awake) at every hour for the first eight hours. Data presented in figure not readable and further not reported by the authors. From the figure it can be observed that the intervention group had higher sedation scores throughout all timepoints as compared to the control group.

4.5. Postoperative emergence delirium

Not reported.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, since the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival/ 0 hours** was downgraded by two levels to low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** was downgraded by two levels to low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by two levels to low because of study limitations (risk of bias); and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** was downgraded by three levels to very low because only one study with a limited number of included patients was included (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in the total postoperative period** was downgraded by three levels to very low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the **adverse events apnea and postoperative emergence delirium** could not be assessed as no evidence was available.

The level of evidence regarding the **adverse event respiratory depression** was downgraded by one level to moderate because of study limitations (risk of bias, -1).

The level of evidence regarding the **adverse event hypotension** was downgraded by two levels to low because of study limitations (risk of bias, -1); and conflicting results (inconsistency, -1).

The level of evidence regarding the **adverse event sedation** was downgraded by two levels to low because of study limitations (risk of bias, -1); and number of included patients (imprecision, -1).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of adding an alpha-2-agonist (clonidine) to the locoregional block compared with not adding alpha-2-agonist to the locoregional block in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	Alpha-2-agonist (clonidine) + local anesthetic (ropivacaine or L-bupivacaine)
C:	Local anesthetic (ropivacaine or L-bupivacaine)
O:	Postoperative pain Anxiety Postoperative opioid consumption Adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and anxiety, postoperative opioid consumption, complications and postoperative emergence delirium as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- A priori, the working group did not define the outcome measure 'anxiety' but used the definitions used in the studies.
- Postoperative opioid consumption à morphine equivalent in PACU, at 24 hours and in total
- Adverse events à apnea, respiratory depression, hypotension, sedation, postoperative emergence delirium

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 12-2-2023 + 18-2-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 419 unique hits. Studies were selected based on the following criteria;

Inclusion criteria:

- Systematic review (SR) of randomized controlled trials (RCTs) or RCT
- Published ≥ 2000
- Children
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- No original research
- $N \leq 10$ per arm

A total of 86 studies (16 SRs, 70 RCTs) were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 61 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 24 studies (all RCTs) were included.

Results

A total of 24 RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Akbas M, Akbas H, Yegin A, Sahin N, Titiz TA. Comparison of the effects of clonidine and ketamine added to ropivacaine on stress hormone levels and the duration of caudal analgesia. *Paediatr Anaesth.* 2005 Jul;15(7):580-5. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01506.x. PMID: 15960642.

Akin A, Ocalan S, Esmaoglu A, Boyaci A. The effects of caudal or intravenous clonidine on postoperative analgesia produced by caudal levobupivacaine in children. *Paediatr Anaesth.* 2010 Apr;20(4):350-5. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03259.x. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20158620.

Anouar J, Mohamed S, Sofiene A, Jawhar Z, Sahar E, Kamel K. The analgesic effect of clonidine as an adjuvant in dorsal penile nerve block. *Pan Afr Med J.* 2016 Apr 21;23:213. doi: 10.11604/pamj.2016.23.213.5767. PMID: 27347302; PMCID: PMC4907766.

Bajwa SJ, Kaur J, Bajwa SK, Bakshi G, Singh K, Panda A. Caudal ropivacaine-clonidine: A better post-operative analgesic approach. *Indian J Anaesth.* 2010 May;54(3):226-30. doi: 10.4103/0019-5049.65368. PMID: 20885869; PMCID: PMC2933481.

Bhati K, Saini N, Aeron N, Dhawan S. A Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Dexmedetomidine and Clonidine to Accentuate the Perioperative Analgesia of Caudal 0.25% Isobaric Levobupivacaine in Pediatric Infraumbilical Surgeries. *Cureus.* 2022 Aug 9;14(8):e27825. doi: 10.7759/cureus.27825. PMID: 36106237; PMCID: PMC9455914.

de Mey JC, Strobbe J, Poelaert J, Hoebeke P, Mortier E. The influence of sufentanil and/or clonidine on the duration of analgesia after a caudal block for hypospadias repair surgery in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Jun;17(6):379-82. doi: 10.1046/j.1365-2346.2000.00690.x. PMID: 10928438.

De Negri P, Ivani G, Visconti C, De Vivo P, Lonnqvist PA. The dose-response relationship for clonidine added to a

postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. *Anesth Analg*. 2001 Jul;93(1):71-6. doi: 10.1097/00000539-200107000-00016. PMID: 11429342.

El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boulis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth*. 2009 Aug;103(2):268-74. doi: 10.1093/bja/aep159. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19541679.

Ivani G, De Negri P, Conio A, Amati M, Roero S, Giannone S, Lönnqvist PA. Ropivacaine-clonidine combination for caudal blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Apr;44(4):446-9. doi: 10.1034/j.1399-6576.2000.440415.x. PMID: 10757579.

Jindal P, Khurana G, Dvivedi S, Sharma JP. Intra and postoperative outcome of adding clonidine to bupivacaine in infraorbital nerve block for young children undergoing cleft lip surgery. *Saudi J Anaesth*. 2011 Jul;5(3):289-94. doi: 10.4103/1658-354X.84104. PMID: 21957409; PMCID: PMC3168347.

Joshi W, Connelly NR, Freeman K, Reuben SS. Analgesic effect of clonidine added to bupivacaine 0.125% in paediatric caudal blockade. *Paediatr Anaesth*. 2004 Jun;14(6):483-6. doi: 10.1111/j.1460-9592.2004.01229.x. PMID: 15153211.

Koul A, Pant D, Sood J. Caudal clonidine in day-care paediatric surgery. *Indian J Anaesth*. 2009 Aug;53(4):450-4. PMID: 20640207; PMCID: PMC2894500.

Mostafa MF, Hamed E, Amin AH, Herdan R. Dexmedetomidine versus clonidine adjuvants to levobupivacaine for ultrasound-guided transversus abdominis plane block in paediatric laparoscopic orchiopexy: Randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):497-507. doi: 10.1002/ejp.1689. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33128801.

Narasimhamurthy GC, Patel MD, Menezes Y, Gurushanth KN. Optimum Concentration of Caudal Ropivacaine & Clonidine - A Satisfactory Analgesic Solution for Paediatric Infraumbilical Surgery Pain. *J Clin Diagn Res*. 2016 Apr;10(4):UC14-7. doi: 10.7860/JCDR/2016/18946.7665. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27190923; PMCID: PMC4866221.

Parameswari A, Dhev AM, Vakamudi M. Efficacy of clonidine as an adjuvant to bupivacaine for caudal analgesia in children undergoing sub-umbilical surgery. *Indian J Anaesth*. 2010 Sep;54(5):458-63. doi: 10.4103/0019-5049.71047. PMID: 21189886; PMCID: PMC2991658.

Potti LR, Bevinaguddaiah Y, Archana S, Pujari VS, Abloodu CM. Caudal Levobupivacaine Supplemented with Caudal or Intravenous Clonidine in Children Undergoing Infraumbilical Surgery: A Randomized, Prospective Double-blind Study. *Anesth Essays Res*. 2017 Jan-Mar;11(1):211-215. doi: 10.4103/0259-1162.200233. PMID: 28298787; PMCID: PMC5341679.

Priolkar S, D'Souza SA. Efficacy and Safety of Clonidine as an Adjuvant to Bupivacaine for Caudal Analgesia in Paediatric Infra-Umbilical Surgeries. *J Clin Diagn Res*. 2016 Sep;10(9):UC13-UC16. doi: 10.7860/JCDR/2016/19404.8491. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27790555; PMCID: PMC5072055.

Rawat J, Shyam R, Kaushal D. A Comparative Study of Tramadol and Clonidine as an Additive to Levobupivacaine in Caudal Block in Pediatric Patients Undergoing Perineal Surgeries. *Anesth Essays Res*. 2019 Oct-Dec;13(4):620-624. doi: 10.4103/aer.AER_127_19. Epub 2019 Dec 16. PMID: 32009705; PMCID: PMC6937898.

Sanwatsarkar S, Kapur S, Saxena D, Yadav G, Khan NN. Comparative study of caudal clonidine and midazolam added to bupivacaine during infra-umbilical surgeries in children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017 Apr-Jun;33(2):241-247. doi: 10.4103/0970-9185.209739. PMID: 28781453; PMCID: PMC5520600.

Shaikh SI, Atlapure BB. Clonidine as an adjuvant for bupivacaine in caudal analgesia for sub-umbilical surgery: A prospective randomized double blind study. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2019 Jan 27:240-6.

Singh J, Shah RS, Vaidya N, Mahato PK, Shrestha S, Shrestha BL. Comparison of ketamine, fentanyl and clonidine as an adjuvant during bupivacaine caudal anaesthesia in paediatric patients. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012 Jul-Sep;10(39):25-9. doi: 10.3126/kumj.v10i3.8013. PMID: 23434957.

Tripi PA, Palmer JS, Thomas S, Elder JS. Clonidine increases duration of bupivacaine caudal analgesia for ureteroneocystostomy: a double-blind prospective trial. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):1081-3. doi: 10.1097/01.ju.0000169138.90628.b9. PMID: 16094063.

Visoiu M, Scholz S, Malek MM, Carullo PC. The addition of clonidine to ropivacaine in rectus sheath nerve blocks for pediatric patients undergoing laparoscopic appendectomy: A double blinded randomized prospective study. *J Clin Anesth*. 2021 Aug;71:110254. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110254. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33752119.

Gabapentine

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de toevoeging van gabapentine aan de zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Dien geen gabapentine toe bij kinderen in het kader van multimodale pijnstilling perioperatief.

Overweeg de meerdaagse toediening van gabapentine in geselecteerde patiëntengroepen; bij (oncologische) amputatie chirurgie of (een hoog risico op) neuropathische pijn.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van het toevoegen van gabapentine aan de standaardzorg bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. In totaal zijn er 12 randomized controlled trials geïnccludeerd, waarvan het aantal patiënten per arm varieerde van 17 tot 44. De gemiddelde leeftijd van de kinderen varieerde van 62,8 maanden tot 15,8 jaar. Er is in de studies gekeken naar verschillende soorten operaties (adenotonsillectomie, orthopedische chirurgie, thoraxchirurgie, wervelkolomchirurgie) en verschillende soorten pijnstilling (meerdere soorten opioïden en paracetamol).

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. Voor postoperatieve pijn was de bewijskracht zeer laag tot laag. Er is afgewaardeerd voor beperkingen in de studieopzet (risico op bias), tegenstrijdige resultaten, betrouwbaarheidsintervallen die de grens van klinische besluitvorming overschreden en het aantal geïnccludeerde patiënten. Hiermee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag. Op basis van de literatuur over de cruciale uitkomstmaat kan geen richting worden gegeven aan de aanbevelingen.

Angst, opioïdconsumptie, postoperatieve mobilisatiesnelheid, complicaties en verblijfsduur in het ziekenhuis waren gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Voor deze belangrijke uitkomstmaten was de bewijskracht zeer laag tot laag. Bij deze uitkomstmaten is afgewaardeerd voor tegenstrijdige resultaten, onduidelijke betrouwbaarheidsintervallen, een zeer klein aantal events en het aantal geïnccludeerde patiënten. Op basis van de literatuur over de belangrijke uitkomstmaten kan dus ook geen richting worden gegeven aan de aanbevelingen.

De literatuur kan in dit geval dus onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Ook op basis van expert opinie wordt het routinematig toedienen van gabapentine binnen een multimodaal behandelplan bij kinderen perioperatief niet geadviseerd.

Hierbij wordt wel de aanvulling gedaan dat vanuit de volwassenliteratuur er een zwak bewijs is dat gabapentine mogelijk wel de kans op chronische postoperatieve pijn verminderen. Toegespitst op kinderen is

op dit moment voor deze uitkomstmaat onvoldoende wetenschappelijke literatuur beschikbaar (Doleman, 2023).

Er is een zwak bewijs in de afgeleide literatuur (Wang, 2018) dat bij oncologische amputaties in kinderen de kans op postoperatieve fantoompijn verkleind zou kunnen worden door het routinematig gebruik van gabapentine perioperatief. Voor deze groep zou het starten van gabapentine overwogen kunnen worden; zeker in het geval van risicofactoren (hoge pijnscores preoperatief, neuropathische pijn preoperatief, oudere leeftijd). Hierbij wordt meegewogen dat het complicatie risico danwel risico op bijwerkingen van gabapentine laag is.

De gevonden wetenschappelijke literatuur laat zien dat wanneer het geven van gabapentine overwogen wordt dit ten minste dient te gebeuren in het kader van een regime van meerdaagse toediening. Eenmalige toediening lijkt niet zinvol.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Gabapentine is een medicament met relatief weinig bijwerkingen en complicaties bij toediening. Derhalve is bij toediening van de medicatie over het algemeen sprake van een lage belasting voor de patiënt. In de praktijk worden bijwerkingen (duizeligheid, sufheid, gedragsveranderingen (zoals ongeremder of agressiever gedrag)) soms wel gezien, met name bij de start van de medicatie, waardoor een goede kosten-baten analyse van belang is bij het voorschrijven van de medicatie. Gezien het feit dat vanuit de literatuur (behoudens eventueel in geselecteerde groepen, zie boven) geen meerwaarde van de medicatie gezien wordt lijkt het niet zinvol om deze interventie routinematig aan ouders en patiënten aan te bieden danwel deze met hen te bespreken als optie voor pijnstilling. Zoals eerder beschreven kan overwogen worden om in geselecteerde gevallen (amputaties, hoog risico op chronische postoperatieve pijn of neuropathische pijn) deze medicatie wel als optie met patiënt en ouders te bespreken.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van gabapentine zijn zeer laag en derhalve geen relevante factor die meegewogen dient te worden in het wel/niet voorschrijven van deze medicatie

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Implementatie van het routinematig toedienen van gabapentine als perioperatieve pijnstilling is in principe makkelijk te realiseren. Medicatie is goedkoop en wordt volledig vergoed. Orale toediening is in meerdere vormen (zoals drank, capsules) beschikbaar, waardoor voor alle leeftijdsgroepen te gebruiken. Medicatie is geregistreerd in het kinderformularium als verantwoord in het gebruik bij kinderen. Doseeradviezen worden ook gegeven in het kinderformularium (Gabapentine, Kinderformularium). Gezien het feit dat er echter geen aantoonbaar effect wordt gezien van het routinematig toedienen van gabapentine perioperatief bij kinderen wordt implementatie in een multimodaal pijnbeleid van de deze medicatie niet geadviseerd.

Rationale van aanbeveling -1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is sprake van een lage kwaliteit en kwantiteit van wetenschappelijk bewijsmateriaal als het gaat om het routinematig gebruik van gabapentine in het kader van een multimodaal pijnbeleid bij kinderen. Tevens is er maar bij een beperkt aantal ingrepen (ATE, wervelkolomchirurgie en onderste ledemaat chirurgie) gekeken naar het effect van deze medicatie bij kinderen perioperatief. In de beperkte beschikbare literatuur wordt

geen aanwijzing gezien voor een betere pijnstilling, minder opioïdengebruik of een betere perioperatieve angstbestrijding bij het gebruik van gabapentine. Hierbij valt op te merken dat de vergeleken doseringen, het doseringsregime en het type medicatie erg uiteenlopen.

Op basis van de op dit moment beschikbare literatuur ziet de werkgroep echter geen toegevoegde waarde van het routinematig toedienen van gabapentine bij kinderen als perioperatieve pijnstillers.

Rationale van aanbeveling -2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van expert opinion en aanpalende literatuur zijn er aanwijzingen dat gabapentine mogelijk de kans op chronische pijn en fantoompijn in geselecteerde groepen zouden kunnen verminderen. Vanuit de wetenschappelijk literatuur is het echter niet mogelijk om een harde uitspraak te doen over het nut van het toedienen van gabapentine voor deze indicatie. Gezien de relatief beperkte bijwerkingen, lage kosten en het gemak van toediening van de medicatie kan in geselecteerde groepen (amputaties, grote kans op neuropathische pijn) gabapentine perioperatief in overleg met patiënt en ouders overwogen worden. Een eenmalige preoperatieve dosis wordt hierin niet zinvol geacht, meerdaagse toediening mogelijk wel.

Onderbouwing

Achtergrond

Gabapentine maakt nog geen deel uit van de standaard multimodale perioperatieve therapie voor kinderen in veel ziekenhuizen. Voor volwassenen wordt deze medicatie veel meer toegepast in een multimodaal pijnbeleid perioperatief. Kosten voor deze medicatie zijn laag, en implementatie kost weinig moeite. De vraag is of er voldoende bewijs is voor deze therapie bij kinderen, onder welke omstandigheden danwel bij welke ingrepen deze medicatie zinvol zou kunnen zijn, wat de mogelijke bijwerkingen zijn en of implementatie van deze medicatie in het kader van multimodale perioperatieve pijnstilling bij kinderen zinvol zou kunnen zijn.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of gabapentinoids on postoperative pain at 0 hours compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Haddadi, 2020; Rusy, 2010</i>
Low GRADE	Gabapentinoids may have no effect on postoperative pain at 6 hours compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Amin, 2011; Haddadi, 2020; Helenius, 2020; Mayell, 2014</i>
Low GRADE	Gabapentinoids may have no effect on postoperative pain at 24 hours compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Gettis, 2022; Haddadi, 2020; Helenius, 2020; Mayell, 2014</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of gabapentinoids on anxiety compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Tomaszek, 2020</i>
Low GRADE	Gabapentinoids may have no effect on postoperative opioid consumption at 24 hours compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Mayell, 2014; Helenius, 2020;</i>
Low GRADE	Gabapentinoids may have little to no effect on total postoperative opioid consumption compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Amin, 2011; Anderson, 2020; Helenius, 2020; Tomaszek, 2020</i>
No GRADE	No evidence was found for the effect of gabapentinoids on time to postoperative mobilization compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>
Low GRADE	Gabapentinoids may have no effect on nausea compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Amin, 2011; Anderson, 2020; Fenikowski, 2022; Gettis, 2022; Haddadi, 2020; Helenius, 2020; Mayell, 2014; Rusy, 2010; Tomaszek, 2020</i>
No GRADE	No evidence was found for the effect of gabapentinoids on drowsiness compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>
Low GRADE	Gabapentinoids may reduce agitation compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Filho, 2019; Marouf, 2018; Salman, 2013</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of gabapentinoids on dizziness compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Fenikowski, 2022; Gettis, 2020; Marouf, 2018; Mayell, 2014; Salman, 2013; Tomaszek, 2020</i>

Low GRADE	Gabapentinoids may have no effect on length of stay when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Anderson, 2020; Helenius, 2020</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

An overview of the relevant study characteristics is presented in Table 1. More detailed information can be found in the evidence tables. As shown in Table 1, studies were conducted in children undergoing various surgeries. Patients per arm varied from 17 to 44. The mean age of patients varied from 62.8 months to 15.8 years.

Table 1. Study characteristics

Author, year	Population (I/C), mean age; sex M/F	Surgical procedure	Intervention	Control	Pain scale	Type of opioid used
Amin, 2011	35/35, 5.3 and 4.8 years; 19/16 and 20/15	Adenotonsillectomy	Oral gabapentin (syrup) 10mg/kg, single dose preoperative, 2 hours before induction of anesthesia	Oral acetaminophen, 20mg/kg, 2 hours before induction of anesthesia	VAS graded 0 to 10	Pethidine
Anderson, 2020	24/26, 14.8 and 14.2 years, 5/19, 7/19	Posterior spinal fusion	Oral gabapentin, preoperative 15 mg/kg and postoperative: 10 mg/kg every 8h	Preoperative oral placebo 15mg/kg, postoperative 10 mg/kg every 8h	VAS 10-cm line	Morphine equivalent (intravenous hydromorphone, morphine, fentanyl, and oral oxycodone)
Fenikowski, 2022	28/28, median 14 and 15 years, 27/1 and 23/5	Modified Ravitch procedure	Oral gabapentin, preoperative 15mg/kg and postoperative: twice (6am, 6pm) 7.5 mg/kg for 3 days	Placebo capsules instead of gabapentin	NRS (0-10)	Morphine

Filho, 2019	40/44, 62.8 and 84.8 months, 22/18 and 31/13	Unilateral lower limb surgery	Oral gabapentin solution, single dose, 10 mg/kg to 600 mg, 1 to 2 hours before surgery	Placebo syrup, 1 to 2 hours before surgery	CRIES (3mo-1yr), CHIPPS (1-5yrs), WBFS modified to 10 points (6-16yrs)	Morphine
Gettis, 2022	25/23, 6.8 and 6.6 years, 20/5 and 15/8	Tonsillectomy/Adenoidectomy	Oral gabapentin solution (10mg/ml), single dose, 15mg/kg (max 600mg), 30-60 min prior to transfer to operating room	Oral placebo suspension, similar timing	WBFS or VAS	Oxycodone, hydrocodone, fentanyl, morphine, hydromorphone
Haddadi, 2020	30/30, 10.40 and 8.37 years, not reported.	Adenotonsillectomy	Oral gabapentin suspension, single dose 10mg/kg, 2h before anesthesia + placebo (suppository) after intubation and maintenance of anesthesia	Placebo gabapentin suspension 2h before anesthesia, acetaminophen suppository 40 mg/kg following intubation and maintenance of anesthesia	WBFS (0-10)	Morphine

Helenius, 2020	32/31, 15.8 and 15.5 years, 11/21 and 10/21	Pedicle screw instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis (AIS), spondylolisthesis, or Scheuermann kyphosis	Oral pregabalin, preoperative (two doses): 2 mg/kg rounded up to next 25 mg on preoperative evening 12 h and approximately 2h before the induction of anesthesia. Maximum 150 mg twice a day. Postoperative: twice a day for 5 days	Placebo: similar-looking capsules with similar timing	Verbal NRS from 0 to 10	Oxycodone
Marouf, 2018	30/30, 6.9 and 6.7 years, 16/14 and 17/13	Adenotonsillectomy	Pregabalin syrup, single dose, 30 min before commencement anesthesia, concentration 100mg/ml, 1.5 mg/kg	Placebo syrup 30 min before commencement anesthesia	Faces Pain Scale-Revised (0-10)	None (only acetaminophen used)
Mayell, 2014	18/17, 14.7 and 15.0 years, 2/16 and 4/13	Idiopathic scoliosis surgery	Gabapentin capsules, 600mg dose, 1h before surgery	Placebo capsules 1h before surgery	NRS score 0-10	Morphine or morphine equivalent
Rusy, 2010	29/30, 14.8 and 14.2 years, 7/22 and 7/23	Pediatric spinal fusion	Gabapentin, 15 mg/kg, capsule or liquid, 25-30 min before transportation to operating room. Postoperative: 5mg/kg 3 times per day for 5 days.	Placebo capsule or liquid, similar timing	Verbal NRS (0-10)	Morphine (hydromorphone doses were multiplied by 5 to obtain morphine equivalents in 1 patient who received hydromorphone)

Salman, 2013	23/23, median 5.6 and 5.3 years, 8/15 and 11/12	Tonsillectomy and adenoidectomy	Gabapentin, 15 mg.kg ⁻¹ dissolved in 10 ml of saline orally, 30 min. before the induction of anesthesia	Placebo: 10 ml of saline 30 min before the induction of anesthesia	OPS	None (only acetaminophen used)
Tomaszek, 2020	20/20, median 13 and 15 years, 16/4 and 18/2	Ravitch modified method	Gabapentin, preoperative: 15mg/kg 1h before surgery. Postoperative: 7.5 mg/kg twice a day (6am, 6pm) for 3 days	Placebo, similar timing	NRS; range 0–10	Fentanyl

CRIES = Children's Revised Impact of Event Scale, CHIPPS = Children's and Infants' Postoperative Pain Scale, NRS = numeric rating scale, OPS = Objective pain scale, VAS = visual analog scale, WBFS = Wong baker faces pain rating scale

Results

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at 0 hours post-surgery

Two studies reported postoperative pain at 0 hours post-surgery.

Haddadi (2020) used the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (WBFS) to report postoperative pain. The mean pain score was 3.20 (SD 1.94) in the intervention group and 2.73 (SD 1.57) in the control group. The mean difference (MD) of 0.47 (95%CI -0.42 to 1.36) is not considered clinically relevant.

Rusy (2010) used a verbal numerical rating scale (NRS, 0-10) to report postoperative pain in the post anesthesia recovery unit (PARU). The mean pain score was 2.5 (SD 2.8) in the intervention group and 6.0 (SD 2.4) in the control group. The MD of -3.50 (95%CI -4.83 to -2.17) is considered clinically relevant and is in favor of the intervention group.

1.1 Postoperative pain at 6 hours post-surgery

Two studies reported postoperative pain at 6 hours post-surgery and two studies reported postoperative pain at 8 hours post-surgery.

Amin (2011) used a visual analog scale (VAS) graded from 0 to 10 to report postoperative pain. At 6 hours after surgery, the mean pain score was 4.05 (SD 1.61) in the intervention group and 5.20 (SD 0.89) in the control group. The MD of -1.15 (95% CI -1.76 to -0.54) is considered clinically relevant and is in favor of the

intervention group.

Haddadi (2020) used the WBFS to report postoperative pain. In the 6th hour after surgery the mean pain score was 1.33 (SD 0.84) in the intervention group and 1.53 (SD 1.07) in the control group. The MD of -0.20 (95% CI -0.69 to 0.29) is not considered clinically relevant.

Helenius (2020) used a verbal NRS from 0 to 10 to report postoperative pain after 8 hours. Postoperative pain was only reported graphically for the entire study population. For a subgroup of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) patients (N=25/26) mean scores and SDs were reported. At 8 hours after surgery, the mean pain score was 3.1 (SD 2.3) in the intervention group and 3.3 (SD 2.2) in the control group. The MD of -0.20 (95% CI -1.44 to 1.04) is not considered clinically relevant.

Mayell (2014) assessed pain scores with a NRS (0-10) at 8 hours postoperatively. The difference between the groups was described as not significant, but median scores were only reported graphically in box and whisker plots. As a result, the clinical relevance cannot be determined.

1.1 Postoperative pain at 24 hours post-surgery

Four studies reported the outcome postoperative pain at 24 hours post-surgery.

Gettis (2022) reported median pain scores of 4 on a scale of 10 (WBFS and VAS) for both groups at 24 hours postoperatively. However, no other information was given and therefore the clinical relevance cannot be determined.

Haddadi (2020) used the WBFS (0-10) to report postoperative pain. In the 24th hour after surgery the mean pain score was 0.93 (SD 1.26) in the intervention group and 0.60 (SD 0.62) in the control group. The MD of 0.33 (95% CI -0.17 to 0.83) is not considered clinically relevant.

Helenius (2020) used a verbal NRS from 0 to 10 to report postoperative pain. Postoperative pain was reported in a graph for the entire study population without absolute numbers. Mean scores and SDs were however reported for a subgroup of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) patients (N=25/26). The mean pain score was 3.3 (SD 2.6) in the intervention group and 3.5 (SD 2.2) in the control group. The MD of -0.20 (95% CI -1.52 to 1.12) is not considered clinically relevant.

Mayell (2014) assessed pain scores with the NRS (0-10) at 24 hours postoperatively. The difference between the groups was described as not significant, but median scores were only reported graphically in box and whisker plots. As a result, the clinical relevance cannot be determined.

2. Anxiety

Two studies reported the outcome anxiety.

Fenikowski (2022) reported postoperative state and trait anxiety for the intervention and control group. State and trait anxiety were assessed with the State-Trait Anxiety Inventory for children between 9 and 14 years (STAI-C, range: 20-60 points) and adolescents (STAI, range: 20-28 points). The results were expressed as sten scores with a range of 1-10 (5-6 sten = a moderate level of anxiety, >7 sten = a high level of anxiety). The difference was described as statistically non-significant, but without absolute data this cannot be verified, and the clinical relevancy cannot be interpreted.

Tomaszek (2020) reported postoperative state anxiety levels (range 1-10 sten) in a figure. The median level of state anxiety was reported to be lower in the intervention group on postoperative day 3 compared to before surgery (6 vs 7), while the level of postoperative anxiety remained the same as the preoperative level

for the control group (6 vs 6). This difference is clinically relevant in favor of the intervention group.

3. Postoperative opioid consumption

3.1 Opioid consumption at 24 hours

Two studies reported opioid consumption at 24 hours.

Mayell (2014) reported cumulative postoperative opioid consumption provided as morphine equivalents in mg/kg. After 24 hours the mean total reported consumption was 1.29 (SD 0.44) in the intervention group and 1.46 (SD 0.68) in the control group. The MD of -0.17 (95% CI -0.55 to 0.21) is not considered clinically relevant.

Helenius (2020) reported cumulative oxycodone consumption in mg/kg at 24 hours presented as median values (95%CI). The median cumulative consumption was 0.70 mg/kg (0.63-0.81) in the experimental group and 0.72 mg/kg (0.66-0.87) in the control group. The difference of 0.02mg/kg (2.8%) is not considered clinically relevant.

3.2 Total opioid consumption

Four studies reported total opioid consumption.

Amin (2011) reported the total postoperative pethidine consumption from the time of extubation. The mean consumption in mg was 8 (SD 10.05) in the intervention group and 16.25 (SD 11.57) in the control group. The MD of -8.25 mg (95% CI -13.33 to -3.17) is considered clinically relevant in favor of the intervention group.

Anderson (2020) reported opioid consumption in morphine equivalents. The total medication in mg/kg during postoperative days 0-6 is reported. The mean amount of medication was 3.38 mg/kg (SD 1.79) in the intervention group and 5.05 mg/kg (SD 3.16) in the control group. The MD of -1.67 mg/kg (95% CI -3.08 to -0.26) is considered clinically relevant in favor of the intervention group.

Helenius (2020) reported cumulative oxycodone consumption in mg/kg at discharge presented as median values (95%CI). The median cumulative consumption was 2.90 mg/kg (2.75-3.51) in the experimental group and 3.07 mg/kg (2.96-3.88) in the control group. The difference of 0.17 mg/kg (5.5%) is not considered clinically relevant.

Tomaszek (2020) reported total fentanyl consumption in µg for postoperative days 0-3. The total consumption was 1,279 µg (SD 384) in the intervention group and 1,266 µg (SD 396) in the control group. The MD of 13 µg (95% CI -228.75 to 254.75) is not considered clinically relevant.

4. Time to postoperative mobilization

No studies reported the outcome time to postoperative mobilization.

5. Complications

5.1 Nausea

Nine studies reported the outcome nausea. Four studies reported nausea incidence or nausea and vomiting incidence (**Fenikowski 2022, Gettis 2022, Helenius 2020, Tomaszek 2020**). The results of these studies are pooled in Figure 1. The pooled risk difference of -0.06 (95%CI -0.15 to 0.03) is not considered clinically relevant.

Five studies also reported the outcome nausea and found no significant differences between the two groups (**Amin 2011, Anderson 2020, Haddadi 2020, Mayell 2014, Rusy 2010**). These studies did however not

report nausea incidence per group and therefore the results of these studies could not be used to determine the clinical relevance.

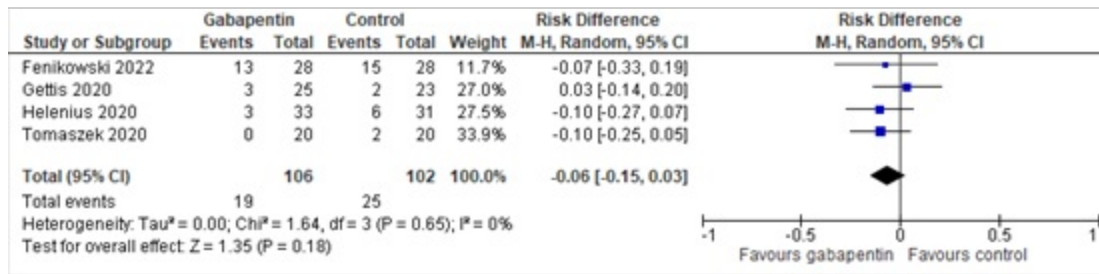


Figure 1. Nausea incidence.

5.2 Drowsiness

No studies reported the outcome drowsiness.

5.3 Agitation

Three studies reported the outcome agitation.

Filho (2019) reported the frequency of postoperative agitation in the first operative hour. The postoperative effects were classified into 4 categories: dizziness, calmness, sedation and agitation. In the experimental group, 5 (12.5%) patients were agitated compared with 16 (36.3%) patients in the control group. The RR of 0.34 (95%CI 0.14, 0.85) is considered clinically relevant in favor of the experimental group.

Marouf (2018) measured emergence agitation on a 5-point scale (EAS; 1 = sleeping; 2 = awake, calm; 3 = irritable, crying; 4 = inconsolable crying; 5 = intense restlessness, disorientation). Mean and SD scores were reported at 10, 20 and 30 minutes after surgery:

- 10 min: intervention group mean score 2.66 (SD 1.18) vs control group mean score 3.4 (SD 1): MD -0.74 (95% CI -1.29, -0.19)
- 20 min: intervention group mean score 2.2 (SD 1.12) vs control group mean score 3.16 (SD 0.87): MD -0.96 (95% CI -1.47, -0.45)
- 30 min: intervention group mean score 2 (SD 1.01) vs control group mean score 3.06 (SD 0.78): MD -1.06 (95%CI -1.52, -0.60)

These mean differences are considered clinically relevant in favor of the experimental group.

Salman (2013) reported median emergence agitation (1: sleeping; 2: awake, calm; 3: irritable, crying; 4: inconsolable crying; 5: severe restlessness, disorientation) and range at 10, 20 and 30 minutes after surgery:

- 10 min: 4 (1-5) vs 5 (3-5)
- 20 min: 3 (1-5) vs 4 (2-5)
- 30 min: 2 (2-5) vs 4 (2-5)

The differences were described as significantly lower in the experimental group at 20 and 30 minutes, but without absolute data this cannot be checked and as a result the clinical relevance cannot be determined.

5.4 Dizziness

Six studies reported the outcome dizziness. Five studies reported dizziness incidence (Fenikowski 2022, Gettis 2022, Marouf 2018, Salman 2013, Tomaszek 2020). The results of these studies are pooled in Figure 2. The pooled risk difference of -0.00 (95% CI -0.04 to 0.04) is not considered clinically relevant.

Mayell (2014) only reported the total number of dizziness incidences per group instead of the number of patients who reported dizziness. No significant differences were found with regard to gabapentin-associated side effects, but without absolute data this cannot be checked. As a result, the clinical relevance cannot be determined.

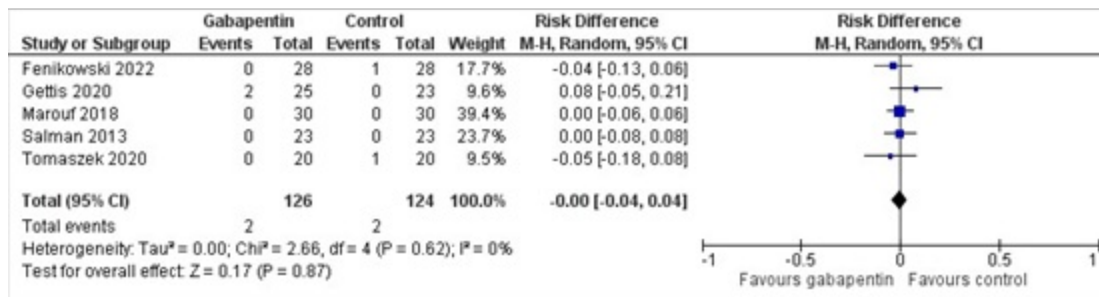


Figure 2. Dizziness incidence.

6. Length of stay

Two studies reported length of hospital stay in days.

Anderson (2020) reported days hospitalized for both groups. The mean number of days was 4.5 (SD 0.7) in the intervention group and 4.5 (SD 0.9) in the control group. The MD of 0.00 (95% CI -0.45 to 0.45) is not considered clinically relevant.

Helenius (2020) reported mean length of stay for both groups but did not report the standard deviation. For the intervention group the mean length of stay was 6.5 days (range 4-10 days) and for the control group the mean length of stay was 6.8 days (range 5-9 days) The difference was described as statistically non-significant, but without absolute data this cannot be verified, and the clinical relevance cannot be interpreted.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized controlled trials and therefore started at high.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 0 hours** was downgraded by three levels to **very low** because of study limitations (risk of bias, -1) conflicting results (inconsistency, -1) and the confidence interval crossing the threshold of clinical relevance (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** was downgraded by two levels to **low** because of conflicting results (inconsistency, -1) and a low number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by two levels to **low** because of a low number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **anxiety** was downgraded by three levels to **very low** because of unclear confidence intervals and the number of included patients (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption at 24 hours** was downgraded by two levels to **low** because of number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **total opioid consumption** was downgraded by two levels to **low** because of conflicting results (inconsistency, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

The level of evidence regarding the outcome measure **time to postoperative mobilization** could not be graded since no studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **nausea** was downgraded by two levels to **low** because of number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **drowsiness** could not be graded since no studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **agitation** was downgraded by two levels to **low** because of the confidence interval crossing the thresholds of clinical relevance (imprecision, -2).

The level of evidence regarding the outcome measure **dizziness** was downgraded by three levels to **very low** because of a very low number of events (imprecision, -3).

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by two levels to **low** because of unclear confidence intervals and number of included patients (imprecision, -2).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)favorable effects of adding antiepileptic drugs (gabapentinoids: pregabalin/gabapentin) to standard care in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	Pregabalin/Gabapentin + standard care
C:	Standard care (placebo or acetaminophen)
O:	Postoperative pain Anxiety Opioid consumption Time to postoperative mobilization Complications Length of stay

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and anxiety, opioid consumption, postoperative mobilization speed, complications and length of stay as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU/ 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Opioid consumption à postoperative consumption in morphine equivalents; after 24 hours, total
- Complications à nausea, drowsiness, chronic pain (pain > 3 months (based on the international association study of pain (IASP)), agitation, dizziness
- Length of stay à length of stay in hospital in days

A priori, the working group did not define the outcome measures 'anxiety' and 'time to postoperative mobilization' but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following clinically important differences:

- Postoperative pain: 1 point difference on a 10-point pain scale and 10 mm difference on a 100 mm pain scale.
- Anxiety: 10% difference between groups
- Opioid consumption: 20% difference between groups
- Time to postoperative mobilization: 1 day
- Complications: 10% difference, risk ratio (RR) ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; risk difference (RD) 0.10.
- Length of stay: 1 day.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 10 December 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 655 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- RCT or systematic review
- Comparing standard care + Pregabalin/Gabapentin with standard care (placebo or acetaminophen)
- Study population: children undergoing a surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published ≥ 2000 .

Initially, 20 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 8 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 12 studies were included.

Results

In total, 12 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Amin SM, Amr YM. Comparison between preemptive gabapentin and paracetamol for pain control after adenotonsillectomy in children. *Anesth Essays Res.* 2011 Jul-Dec;5(2):167-70. doi: 10.4103/0259-1162.94758. PMID: 25885382; PMCID: PMC4173413.
- Anderson DE, Duletzke NT, Pedigo EB, Halsey MF. Multimodal pain control in adolescent posterior spinal fusion patients: a double-blind, randomized controlled trial to validate the effect of gabapentin on postoperative pain control, opioid use, and patient satisfaction. *Spine Deform.* 2020 Apr;8(2):177-185. doi: 10.1007/s43390-020-00038-z. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32026435.
- Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, Cooper NJ, Lund JN, Williams JP. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2023 Jun;130(6):719-728. doi: 10.1016/j.bja.2023.02.041. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37059625; PMCID: PMC10251124.
- Fenikowski D, Tomaszek L, Mazurek H, Gawron D, Maciejewski P. The Effects of Gabapentin on Post-Operative Pain and Anxiety, Morphine Consumption and Patient Satisfaction in Paediatric Patients Following the Ravitch Procedure-A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 4 Trial. *J Clin Med.* 2022 Aug 11;11(16):4695. doi: 10.3390/jcm11164695. PMID: 36012932; PMCID: PMC9409887.
- Gettis M, Brown AM, Fujimoto A, Wetzel M, Thomsen J. Gabapentin Premedication to Reduce Postoperative Pain for Pediatric Tonsillectomy/Adenoidectomy: A Pilot Study. *J Perianesth Nurs.* 2022 Oct;37(5):626-631. doi: 10.1016/j.jopan.2021.11.011. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35256248.
- Haddadi S, Marzban S, Parvizi A, Nemati S, Chohdari A, Atrkar Roshan Z, Ramezani H. Effects of Gabapentin Suspension and Rectal Acetaminophen on Postoperative Pain of Adenotonsillectomy in Children. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;32(111):197-205. doi: 10.22038/ijorl.2020.38811.2283. PMID: 32850507; PMCID: PMC7423084.
- Helenius LL, Oksanen H, Lastikka M, Pajulo O, Löyttyneemi E, Manner T, Helenius IJ. Preemptive Pregabalin in Children and Adolescents Undergoing Posterior Instrumented Spinal Fusion: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Feb 5;102(3):205-212. doi: 10.2106/JBJS.19.00650. PMID: 31770296.
- Mayell A, Srinivasan I, Campbell F, Peliowski A. Analgesic effects of gabapentin after scoliosis surgery in children: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth.* 2014 Dec;24(12):1239-44. doi: 10.1111/pan.12524. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25230144.
- Marouf HM. Effect of Pregabalin Premedication on Emergence Agitation in Children after Sevoflurane Anesthesia: A Randomized Controlled Study. *Anesth Essays Res.* 2018 Jan-Mar;12(1):31-35. doi: 10.4103/aer.AER_223_17. PMID: 29628550; PMCID: PMC5872889.
- Pinto Filho WA, Silveira LHJ, Vale ML, Fernandes CR, Alves Gomes J. The Effect of Gabapentin on Postoperative Pain of Orthopedic Surgery of Lower Limb by Sciatic and Femoral Blockage in Children: A Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2019 Aug 6;9(4):e91207. doi: 10.5812/aapm.91207. PMID: 31754608; PMCID: PMC6825328.
- Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, Czarnecki ML, Tassone JC, Thometz JG, Lyon RM, Berens RJ, Weisman SJ. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010 May 1;110(5):1393-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d41dc2. PMID: 20418301.
- Salman AE, Camk?ran A, O?uz S, Dönmez A. Gabapentin premedication for postoperative analgesia and emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients. *Agri.* 2013;25(4):163-8. doi: 10.5505/agri.2013.98852. PMID: 24264551.
- Tomaszek L, Fenikowski D, Maciejewski P, Komotajtys H, Gawron D. Perioperative Gabapentin in Pediatric Thoracic Surgery Patients-Randomized, Placebo-Controlled, Phase 4 Trial. *Pain Med.* 2020 Aug 1;21(8):1562-1571. doi: 10.1093/pm/pnz207. PMID: 31596461.
- Wang X, Yi Y, Tang D, Chen Y, Jiang Y, Peng J, Xiao J. Gabapentin as an Adjuvant Therapy for Prevention of Acute Phantom-Limb Pain in Pediatric Patients Undergoing Amputation for Malignant Bone Tumors: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Mar;55(3):721-727. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.11.029. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221844.

Methadon

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van methadon bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg intra-operatieve toediening van methadon bij patiënten waarbij sprake is van preoperatieve opioïdebehoefte en/of opioïdeafhankelijkheid vanwege het analgetische effect en mogelijk een verminderd postoperatief gebruik van opioïden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van intra-operatief methadon ten opzichte van andere opioïden bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er zijn één RCT en twee observationele studies geïnccludeerd. Het waren relatief kleine studies, met patiënten variërend van een paar dagen oud tot 17 jaar.

Postoperatieve pijn en postoperatief opioïdengebruik waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten en sedatie, angst, aritmieën en ademhalingsdepressie als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn en postoperatief opioïdengebruik was de bewijskracht zeer laag. De bewijskracht werd afgewaardeerd, omdat er voor deze uitkomstmaten maar één kleine RCT werd geïnccludeerd met een risico op bias vanwege beperkte blindering. Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag. Op basis van de literatuur kunnen er geen conclusies worden getrokken over het effect van methadon op postoperatieve pijn en postoperatief opioïdengebruik.

De belangrijke uitkomstmaten waren in beperkte mate gerapporteerd. Voor sedatie en ademhalingsdepressie konden geen conclusies worden getrokken, vanwege een te kleine patiëntenpopulatie met weinig events. Angst en aritmieën werden helemaal niet gerapporteerd in de studies.

De literatuur kan onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

In een educational review van Boisvert-Plante (2023) is er gekeken wat we weten en niet weten over het perioperatief gebruik van methadon in kinderen en adolescenten. Methadon heeft zowel een effect op nociceptieve pijn als op neuropathische pijn doordat het een mu-opioïde receptor agonist is en een NMDA-receptor antagonist is en voorkomt re-opname van serotonine en noradrenaline. In vergelijking met andere opiaten heeft het een lange werkingsduur en een snelle inwerktijd. Daarnaast zijn de kosten van methadon laag. Het bijwerkingsprofiel van methadon is vergelijkbaar met andere opiaten, respiratoire depressie bij hoge doseringen, verminderde gastro-intestinale mobiliteit, sedatie, misselijkheid en braken. Vanwege de lange werkingsduur is het een belangrijk opioïde in de behandeling van opioïdeafhankelijkheid en neuropathische pijn en kankerpijn. Vanwege de lange werkingsduur in combinatie met de snelle

inwerkingstijd zou het ook een adequate pijnstiller zijn intra en postoperatief. Nu wordt methadon wel gebruikt voor grote chirurgie bij kinderen zoals bij scoliose chirurgie en hartchirurgie. Het review artikel beschrijft dat er aanwijzingen zijn voor een verminderde opioïdeconsumptie bij het gebruik van methadon. Door de het lage aantal patiënten in de huidige literatuuranalyse is er geen overtuigend bewijs hiervoor en zal er verder onderzoek nodig zijn. In patiënten waarbij er bijzondere reden is (zoals bijvoorbeeld opioïdeafhankelijkheid, verslavingsproblematiek aanwezig of in het verleden) om de opioïdeconsumptie laag te houden en er wel behoefte is aan adequate pijnstilling gezien de aard van de chirurgie is methadon te overwegen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De keuze voor intra-operatieve medicatie is een keuze voor het behandelend team of anesthesioloog. Zij zijn gekwalificeerd en competent om deze keuzes te maken. Patiënten en ouders kunnen bij de keuze van methadon mogelijk de (verkeerde) link leggen met verslavingsproblematiek. Daarom is het aangewezen met ouders/patiënt te bespreken waarom wordt gekozen voor methadon, en de negatieve associatie te voorkomen.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van methadon zijn laag. De eenmalige intra-operatieve toediening van methadon is goedkoper dan of vergelijkbaar met de intra-operatieve toediening van korter werkende opioïden. Hoewel bewijs uit de literatuur beperkt is, lijkt er in de praktijk bij toediening van methadon een lager postoperatief gebruik van aanvullende opioïden te zijn. Dit zorgt voor besparing op materialen en personele inzet postoperatief op de verkoeverkamer en op de afdeling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De intra-operatieve toediening van methadon lijkt kosteneffectief en tijdseffectief. Bij veel centra is er in Nederland al enige ervaring met parenteraal methadon. Bij sommige centra waar parenteraal methadon momenteel geen onderdeel is van het assortiment, kan een implementatietraject benodigd zijn. In die centra dient nagegaan te worden of parenteraal methadon in het assortiment moet worden opgenomen en hoe parenteraal methadon dusdanig geïmplementeerd wordt, dat het veilig kan worden toegediend. Methadon is een opioïd dat is geregistreerd voor kinderen vanaf 1 maand. Contra-indicaties zijn: acute ademhalingsdepressie, astma en COPD, cyanose, hersentrauma, verhoogde intracraniale druk, delirium tremens en hartinsufficiëntie (Zorginstituut Nederland - Farmacotherapeutisch Kompas).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de praktijk wordt gezien dat intra-operatieve toediening van methadon een analgetisch effect heeft en mogelijk leidt tot een vermindering van postoperatief gebruik van opioïden. Daarom is het gebruik van methadon te overwegen wanneer men heftige postoperatieve pijn verwacht bij grote chirurgie. Methadon is te overwegen wanneer er preoperatief reeds sprake is van opioïdebehoefte en/of opioïdeafhankelijkheid. Het kinderformularium geeft een dosering aan vanaf 1 maand 0,1-0,4 mg/kg/dosis (methadon, Kinderformularium).

Gezien de geringe beschikbare literatuur en geringe patiënten aantallen is verder onderzoek nodig om een sterkere aanbeveling te doen.

Onderbouwing

Achtergrond

Methadon is een sterk en langwerkend opioïd dat in de kinderaanesthesie niet veel gebruikt wordt. Voor grote pijnlijke operatieve procedures zoals een scolioscorrectie wordt methadon wel toegepast. In de volwassen postoperatieve pijnbestrijding is er een (kleine) rol voor methadon, in deze richtlijn wordt daarom gekeken of er bewijs is om intra-operatief methadon ook in postoperatieve pijnbestrijding voor kinderen een rol heeft.

Conclusies / Summary of Findings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of intraoperative methadone when compared with opioids for postoperative pain in PACU in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Martin, 2018.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of intraoperative methadone on postoperative pain at 6 hours when compared with opioids in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of intraoperative methadone when compared with opioids for postoperative pain at 24 hours in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Martin, 2018.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of intraoperative methadone when compared with opioids for postoperative opioid consumption in PACU in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Martin, 2018.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of intraoperative methadone when compared with opioids for postoperative opioid consumption in 24 hours in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Martin, 2018.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of intraoperative methadone on opioid consumption in the total postoperative period when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of intraoperative methadone when compared with opioids for sedation in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Barnett, 2020; Froehling, 2023.</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of intraoperative methadone on anxiety, and arrhythmia when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of intraoperative methadone when compared with opioids for the incidence of respiratory depression in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Froehling, 2023.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Different control conditions were used. Patients per arm varied from 19 to 108. The age of patients varied from neonates (<30 days) to 16 years and the percentage of males 19.5% to 70%.

Author, year	Study design	Population (I/C), mean age; %M	Surgical procedure	Intervention	Control
Martin, 2018	RCT	N: 22/19, age (mean) 15.4/14.2; 19.5%M	posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis	Methadone (0.1 mg/kg IV over 25 min) + remifentanyl	Remifentanyl alone
Barnett, 2020	Observational	N: 108/90, age: neonates and non-neonates, similar in both groups; 58.1%M	Cardiac surgery with pulmonary bypass	Methadone (suggested dose 0.1 mg/kg and then 0.05 mg/kg increments as indicated)	Other narcotics
Froehling, 2023	Observational	N: 20/20, age (median) 16/16; 70%M	Nuss Procedure for Pectus Excavatum	Methadone (0.1 mg/kg) + multimodal anesthesia	Multimodal anesthesia (e.g. acetaminophen, ketorolac, hydromorphone or morphine PCA)

Results

1. Postoperative pain

In PACU

Martin (2018) reported visual analog scale (VAS) scores in the PACU. In the methadone group, a pain score of 6.0 (SD 3.0) was found and in the remifentanyl group a pain score of 5.2 (SD 2.6) was found (MD 0.80, 95% CI -0.91 to 2.51). This difference is not clinically relevant.

At 6 hours

No studies reporting postoperative pain at 6 hours were found.

At 24 hours

Martin (2018) reported VAS scores in the PACU. In the methadone group, a pain score of 4.8 (SD 1.5) was found and in the remifentanyl group a pain score of 4.8 (SD 3.5) was found (MD 0.00, 95% CI -1.69 to 1.69).

2. Postoperative opioid consumption

In PACU

Martin (2018) reported total hydromorphone consumption in the PACU. In both the methadone group and the remifentanyl group 0.01 mg/kg (SD 0.01) was consumed (MD 0.00, 95% CI -0.01 to 0.01). Therefore, no clinically relevant difference was observed.

In 24 hours

Martin (2018) also reported total hydromorphone consumption in 24 hours. In the methadone group 0.24 mg/kg (SD 0.10) was consumed and in the remifentanyl group 0.29 mg/kg (SD 0.09) (MD -0.05, 95% CI -0.11 to 0.01). This difference is not clinically relevant.

In total postoperative period

No studies reporting postoperative opioid consumption in the total postoperative period were found.

3. Sedation

Barnett (2020) reported average Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) scores graphically. Results were separated for a neonatal and non-neonatal group. In the neonatal group, no statistically significant difference was observed between methadone and control in the first seven postoperative days. In the non-neonatal group, patients receiving methadone had significantly lower sedation scores over the seven postoperative days ($P=0.003$, 95% CI -0.093 to -0.42).

4. Anxiety

No studies reporting anxiety were found.

6. Arrhythmia

No studies reporting arrhythmia were found.

7. Respiratory depression

Froehling (2023) reported the incidence of respiratory depression. In the methadone group, 5/20 (25%) patients suffered from respiratory depression, compared with 7/20 (35%) in the control group (RR 0.71, 95% CI 0.27 to 1.88).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU** started at 'high', because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); a wide confidence interval crossing the threshold of clinical relevance and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** started at 'high', because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); a wide confidence interval crossing both thresholds of clinical relevance and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in PACU** started at 'high', because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** started at 'high', because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **opioid consumption in the total postoperative period** could not be assessed, as none of the included studies reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **sedation** started at 'low', because the studies were observational. The level of evidence was downgraded by one level because of the number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measures **anxiety**, and **arrhythmia** could not be assessed, as none of the included studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory depression** started at 'low', because the study was observational. The level of evidence was downgraded by one level because of the wide confidence interval crossing the thresholds of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the (in)effectiveness of intraoperative methadone when compared with opioids in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	Intraoperative methadone + standard care
C:	Opioids + standard care
O:	Postoperative pain Postoperative opioid consumption Sedation Anxiety Arrhythmia Respiratory depression

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain and postoperative opioid consumption as critical outcome measures for decision making; and sedation, anxiety, addiction/dependence, arrhythmia and respiratory depression as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24h and total

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant (RR ≤ 0.91 or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 9th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 315 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Observational study, RCT or systematic review
- Comparing intraoperative methadone with opioids
- Study population children undergoing a surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published ≥ 2000 .

Thirteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

One RCT and two observational studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barnett AM, Machovec KA, Ames WA, Homi HM, Turi JL, Koo J, Fuller M, Jooste EH. The effect of intraoperative methadone during pediatric cardiac surgery on postoperative opioid requirements. *Paediatr Anaesth.* 2020 Jul;30(7):773-779. doi: 10.1111/pan.13903. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32365412.

Boisvert-Plante V, Poulin-Harnois C, Ingelmo P, Einhorn LM. What we know and what we don't know about the perioperative use of methadone in children and adolescents. *Paediatr Anaesth.* 2023 Mar;33(3):185-192. doi: 10.1111/pan.14584. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36281540; PMCID: PMC10416808.

Froehling NM, Martin JA, Miles MVP, Wilson AW, Byers B, LeMaster D, Salazar Ó, Bhattacharya SD, Smith LA. Intraoperative Methadone Reduces Postoperative Opioid Requirements in Nuss Procedure for Pectus Excavatum. *Am Surg.* 2023 Apr;89(4):984-989. doi: 10.1177/00031348211054066. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34743569.

Martin DP, Samora WP 3rd, Beebe AC, Klamar J, Gill L, Bhalla T, Veneziano G, Thung A, Tumin D, Barry N, Rice J, Tobias JD. Analgesic effects of methadone and magnesium following posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis in adolescents: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2018 Oct;32(5):702-708. doi: 10.1007/s00540-018-2541-5. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078167.

Lidocaïne

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lidocaïne iv bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Dien lidocaïne iv niet toe als onderdeel van standaard multimodale postoperatieve pijnstilling.

Overweeg de toediening van lidocaïne iv voor individuele patiënten indien er limitaties zijn in de standaard pijnstilling.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van lidocaïne als toevoeging aan een multimodaal anesthesieregime bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er werden vijf RCT's geïnccludeerd. De cruciale uitkomstmaten waren postoperatieve pijn en postoperatief opioïdengebruik. De belangrijke uitkomstmaat was systemische toxiciteit.

Voor de uitkomstmaat postoperatieve pijn op 0 uur/op de verkoever zien we mogelijk een positief effect van lidocaïne (GRADE: laag). Er werd twee punten afgewaardeerd, omdat het gepoolde betrouwbaarheidsinterval een grens van klinische besluitvorming doorkruist en vanwege een kleine studiepopulatie. Het verschil tussen de groepen was klinisch relevant in het voordeel van de interventiegroep die lidocaïne kreeg.

Voor de uitkomstmaat postoperatieve pijn op 6 uur en op 24 uur kunnen geen eenduidige conclusies getrokken worden (GRADE: zeer laag). Er werd drie punten afgewaardeerd, omdat de uitkomstmaten slechts in één studie werden gerapporteerd met kleine studiepopulaties. Het bewijs is te onzeker om een uitspraak te doen over de toevoeging van lidocaïne aan standaardzorg.

Hetzelfde geldt voor postoperatief opioïdengebruik in 24 uur en in de totale postoperatieve periode (GRADE: zeer laag). Omdat er slechts weinig studies waren die deze uitkomstmaten rapporteerden, met een kleine studiepopulatie en methodologische beperkingen van de studie (risico op bias), zijn we ook hierbij onzeker over het bewijs. De overall bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten is daarmee zeer laag.

De belangrijke uitkomstmaat systemische toxiciteit is de bewijskracht zeer laag, omdat er geen events werden gerapporteerd en er was een mogelijk risico op bias vanwege een open-label studie. Daarmee kon deze uitkomstmaat dus geen verdere richting geven aan de besluitvorming.

Bijwerkingen die vaak voorkomen bij het gebruik van lidocaïne zijn duizeligheid, misselijkheid, bradycardie, licht gevoel in het hoofd, gevoelloosheid van de tong en tinnitus. Deze bijwerkingen kunnen voorkomen bij gebruikelijke dosering. In geval van overdosering kunnen er toxische reacties optreden, dit is vanaf een plasmaconcentratie vanaf 5-9 mg/liter (farmacotherapeutisch kompas). De eerste symptomen zijn een doof gevoel van de mond en tong, een licht gevoel in het hoofd, tinnitus en visusstoornissen. Spierverschijnselen

kunnen voorafgaan aan convulsies. Cardiale verschijnselen zijn hypotensie, bradycardie, aritmieën en hartstilstand (farmacotherapeutisch kompas). Doordat er sprake is van kleine patiëntenpopulaties, is het niet zinvol om naar subgroepen te kijken aangezien de aantallen dan nog kleiner uitvallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiëntkarakteristieken kunnen een rol spelen in voorkeur om al dan niet lidocaïne te gebruiken als onderdeel van multimodale pijnstilling. Er is geen duidelijke evidents voor het gebruik van lidocaïne bij kinderen, maar slechts een mogelijk positief effect op vroeg postoperatieve pijn. Lidocaïne zou gebruikt kunnen worden als er duidelijke contra-indicaties of bekende hevige bijwerkingen zijn voor de voorkeurspijnstilling. De beslissing hiervoor ligt bij de behandelend arts en niet bij de patiënt, de ouders of de verzorgers van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van het middel lidocaïne zijn laag. Het is niet in kaart gebracht of het toedienen van lidocaïne invloed heeft op opname-gerelateerde kosten. Kosten spelen geen significante rol bij de keuze om lidocaïne wel of niet toe te dienen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Lidocaïne is een goed beschikbaar middel dat laag in de kosten is waardoor het haalbaar is om gebruikt te worden als onderdeel van multimodale pijnstilling. Aangezien lidocaïne ook topicaal wordt toegepast in zalf en pleisters dient men goed te berekenen wat de toegestane dosering is om overdosering te voorkomen. Lidocaïne wordt ook toegepast als lokaal anestheticum, waardoor er ook weer een grotere kans op overdosering bestaat en kans daarmee op toxiciteit. Door de meerdere toepassingen dienen hulpverleners van elkaar op de hoogte zijn als er op een manier lidocaïne is toegepast. Jonge patiënten kunnen de symptomen van toxiciteit niet goed aangeven, waardoor de eerste tekenen van toxiciteit dan ook makkelijk gemist kunnen worden. Wanneer er sprake is van een overgevoeligheid of allergie voor lidocaïne dan wel ander lokaalanestheticum dient het uiteraard niet gebruikt te worden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Uit de literatuuranalyse komt er geen sterke aanwijzing naar voren om lidocaïne toe te voegen aan de standaard zorg bij kinderen die een chirurgische procedure ondergaan. De onderzoekspopulaties zijn klein en er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in pijn in de interventiepopulatie. Het mogelijk kleine positieve verschil in vroege pijnscores maakt dat het in een individuele patiënt overwogen zou kunnen worden mits er limitaties zijn in de gebruikelijke pijnstillingsmethode. De werkgroep is van mening dat er verder onderzoek met grote studiepopulaties nodig zijn om de vraagstelling in de toekomst met een hogere mate van evidence te kunnen beantwoorden.

Onderbouwing

Achtergrond

Lidocaïne is een pijnstillend middel wat reeds lange tijd als lokale verdoving in gebruik is. In 1948 werd het middel als synthetisch afgeleid amide van het lokaal anestheticum cocaïne geïntroduceerd. Het wordt gebruikt voor infiltratie en geleidingsanesthesie, epidurale anesthesie en sympathische zenuwblokkade. Daarnaast kan het ook gebruikt worden in de behandeling van ventriculaire tachyritmie. Gezien de

onwenselijke effecten van opioïden is een multimodale analgesie strategie steeds meer gebruikelijk in de volwassen patiëntenpopulatie. In therapeutische concentraties blokkeert het muscarinic (M1, M3) en N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptoren. Bijwerkingen zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen als gevolg van overdosering en kunnen ernstig zijn.

Conclusies / Summary of Findings

Low GRADE	Lidocaine may result in reduced postoperative pain at PACU arrival / 0 hours when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Sources: Batko, 2020; Kheirabadi, 2020; Lee, 2019.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of lidocaine on postoperative pain at 6 hours when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Batko, 2020.</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of lidocaine on postoperative pain at 24 hours when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Lee, 2019.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of lidocaine on postoperative opioid consumption in 24 hours when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Sources: El-Deeb, 2013; Kaszynski, 2021.</i>
	The evidence is very uncertain about the effect of lidocaine on postoperative opioid consumption in the total postoperative period when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Batko, 2020.</i>
Low GRADE	Lidocaine may result in little to no difference in lidocaine-induced toxicity when compared with standard care in children undergoing a surgical procedure. <i>Sources: Batko, 2020; El-Deeb, 2013; Kaszynski, 2021; Lee, 2019.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

As shown in table 1, studies were conducted in patients undergoing various surgeries. Different control conditions were used. Patients per arm varied from 19 to 44. The mean age of studies varied from 16 months to 13 years and the percentage of males 42 to 69.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Population (I/C), mean age; % male	Surgical procedure	Intervention	Control
Batko, 2020	N: 22/19, Age 13 yr (range 8-15); 42% M	major spine surgery	Bolus dose: 1.5mg/kg over 30 minutes prior to surgery; Infusion dose: 1 mg/kg up to 6 hours post-op	Placebo, same regimen
El-Deeb, 2013	N: 40/40, Age 3.5 yr (range 1.5-5); 60% M	major abdominal surgery	Bolus dose: 1.5mg/kg 20 minutes before induction; Infusion dose: 1.5 mg/kg/h up to 6 hours post-op	Placebo, same regimen
Kaszynski, 2021	N: 36/35, age 12 yr (range 9-13.5); 69% M	laparoscopic appendectomy	Bolus dose: 1.5mg/kg over 5 minutes prior to induction; Infusion dose: 1 mg/kg/h until PACU admission	No lidocaine infusion (standard general anesthesia regimen that the intervention group also received)
Kheirabadi, 2020	N: 28/29, Age 16.39 months; 55% M	cleft palate repair surgery	Prior to anesthesia, IV lidocaine 1 mg/kg was administered	Placebo, same regimen
Lee, 2019	N: 33/33, Age 36 months (IQR 25-47); 66.7% M	laparoscopic inguinal hernia repair surgery	Bolus dose: 1 mg/kg over 1 minute prior to propofol administration; Infusion dose: 1.5 mg/kg/h at least until extubation	Placebo, same regimen

IQR: interquartile range; IV: intravenous; PACU: post-anesthesia care unit.

Results

1. Postoperative pain

1.1 Postoperative pain at PACU arrival / 0 hours

Three studies reported early postoperative pain scores. Pain was reported at 0 hours (**Batko, 2020; Lee, 2019**) and at recovery time (**Kheirabadi, 2020**). Figure 1 shows a mean difference (MD) of -1.78 (95% confidence interval (CI) -4.06 to 0.50) in favor of the intervention group. This difference is considered clinically relevant.

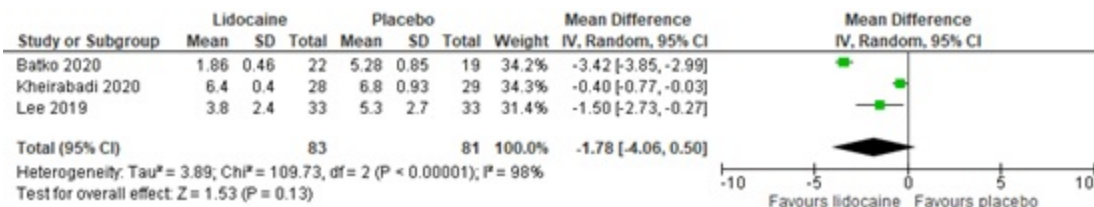


Figure 1. Postoperative pain at PACU arrival / 0 hours.

1.2 Postoperative pain at 6 hours

One study reported postoperative pain at 6 hours.

Batko (2020) reported mean pain scores on a numeric rating scale (NRS) ranging from 1 to 11. A pain score of 1.3 (± 0.22) and 2.4 (± 0.41) was found in the intervention and control group, respectively (MD -1.10; 95% CI -1.31 to -0.89).

1.3 Postoperative pain at 24 hours

No absolute data on postoperative pain at 24 hours was reported in the included studies.

Lee (2019) presented face, legs, activity, crying and consolability (FLACC) pain scores ranging from 0 to 10 in a figure. At 24 hours post-surgery, pain scores were similar in both groups and close to zero.

2. Postoperative opioid consumption

2.1 Postoperative opioid consumption at 24 hours

Two studies reported postoperative opioid consumption at 24 hours. Since these data are too limited, results were not pooled.

El-Deeb (2013) reported postoperative fentanyl on postoperative day 1. The mean fentanyl dose was 5.4 mcg/kg/d (± 2.9) and 14.4 mcg/kg/d (± 2.5) in the intervention and control group, respectively (MD -9.00; 95% CI -10.19 to -7.81). This difference is clinically relevant in favor of the intervention group.

Kaszynski (2021) reported median nalbuphine requirement during the first 24 hours after surgery. A median nalbuphine dose of 0.1061 (IQR 0.0962–0.2222) mg/kg in the lidocaine group, compared to the control group median of 0.1325 (IQR 0.0899–0.22020) mg/kg. This difference is not clinically relevant.

2.2 Postoperative opioid consumption in total postoperative period

Batko (2020) reported median morphine doses in the total postoperative period. Cumulative morphine requirement was 1.1 mg (IQR 0.7–1.2) and 1.7 mg (IQR 1.2–2.4) in the intervention and control group, respectively. This difference is clinically relevant in favor of the intervention group.

3. Lidocaine-induced toxicity

Four studies reported on lidocaine-induced toxicity (**Batko, 2020; El-Deeb, 2013; Kaszynski, 2021; Lee, 2019**). All studies reported no signs of lidocaine-induced toxicity in any of the patients. Since there were no events, results were not pooled.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures started as high, since the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at PACU arrival / 0 hours** was downgraded by two levels because of a confidence interval crossing the border of clinical relevance and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 6 hours** was downgraded by three levels because of number of included patients (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias, -1) and the number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in 24 hours** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias, -1); because of a confidence interval crossing the border of clinical relevance and number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption in total postoperative period** was downgraded by three levels because of because of a confidence interval crossing the border of clinical relevance and number of included patients (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **lidocaine-induced toxicity** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias, -1); a low number of events (imprecision, -1). The level of evidence is low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the (in)effectiveness of adding lidocaine to standard care in children undergoing a surgical procedure?

P: Children undergoing a surgical procedure

I: Lidocaine IV and standard care as part of multimodal analgesic regimen

C: Standard care

O: Postoperative pain, postoperative opioid consumption, lidocaine-induced toxicity

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and lidocaine-induced toxicity as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à 24 hours and total
- Lidocaine-induced toxicity à cardiotoxicity (hypotension, arrhythmia) and neurotoxicity (altered mental status, slurred speech)

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% between groups was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 8-1-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1,110 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- RCT or systematic review
- Comparing lidocaine with standard care
- Study population children undergoing a surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published ≥ 2000

Seventeen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twelve studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik PJ, Kobylarz K, Wordliczek J. Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study. *Pharmacol Rep.* 2020 Jun;72(3):744-755. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32297162; PMCID: PMC7329801.
- Echevarría GC, Altermatt FR, Paredes S, Puga V, Auad H, Veloso AM, Elgueta MF. Intra-operative lidocaine in the prevention of vomiting after elective tonsillectomy in children: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 May;35(5):343-348. doi: 10.1097/EJA.0000000000000807. PMID: 29570108.
- El-Deeb, A, El-Morsy, GZ, Ghanem, AAA, Elsharkawy, AA, & Elmetwally, AS. The effects of intravenous lidocaine infusion on

hospital stay after major abdominal pediatric surgery. A randomized double-blinded study. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2013;29(3), 225-230.

Farmacotherapeutisch Kompas. Accessed on 1-5-2024:

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lidocaine_parenteraal

Kaszyński M, Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, P?owska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2021 Jan 5;21(1):2. doi: 10.1186/s12871-020-01218-0. PMID: 33397287; PMCID: PMC7784324.

Kheirabadi D, Shafa A, Hirmanpour A, Zareh F. Prophylactic Effects of Intravenous Dexamethasone and Lidocaine on Attenuating Hemodynamic-Respiratory and Pain Complications in Children Undergoing Cleft Palate Repair Surgery With General Anesthesia. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2020 Jun;34(2):63-68. doi: 10.1080/15360288.2019.1706691. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31922432.

Lee HM, Choi KW, Byon HJ, Lee JM, Lee JR. Systemic Lidocaine Infusion for Post-Operative Analgesia in Children Undergoing Laparoscopic Inguinal Hernia Repair: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. J Clin Med. 2019 Nov 18;8(11):2014. doi: 10.3390/jcm8112014. PMID: 31752236; PMCID: PMC6912688.

COX-2 remmers

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van COX-2 remmers bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg celecoxib wanneer remming van trombocytenaggregatie vermeden moet worden, bij allergieën voor klassieke NSAID's of op individuele basis.

Overweeg bij kinderen met een gewicht boven de 50 kg een COX-2 remmer naar keuze.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van COX-2 remmers bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er is één RCT gevonden die de combinatie van paracetamol met rofecoxib vergeleek met de combinatie van paracetamol en ibuprofen voor een (adeno)tonsillectomie.

Postoperatieve pijn was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en postoperatief opioïdengebruik en complicaties als belangrijke uitkomstmaten.

Voor postoperatieve pijn 4 uur na de operatie was de bewijskracht zeer laag. Op andere tijdstippen werd pijn niet gemeten. Er is afgewaardeerd voor het feit dat we slechts één kleine studie konden includeren. Daarmee komt de totale bewijskracht uit op zeer laag. Hier ligt een kennislacune.

Postoperatief opioïdengebruik is niet gerapporteerd in de studie. Er werden wel bloedingen gerapporteerd en postoperatief braken. Ook voor deze uitkomstmaten was de bewijskracht zeer laag. Er kunnen daarom geen eenduidige conclusies worden getrokken over de effectiviteit van COX-2 remmers.

De literatuur kan onvoldoende richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met (indirecte) literatuur.

Bij de klassieke NSAID's is meer literatuur bekend en daar lijken diclofenac en ibuprofen de minste bijwerkingen bij kinderen te geven. Diclofenac is een effectief analgeticum voor kinderen in de perioperatieve periode, met een opioïdsparend effect, een reductie van misselijkheid en braken en een relatief lage incidentie van ernstige bijwerkingen (van der Marel, 2004; Pessano, 2024; Ringsten, 2023; Short, 2000; Standing, 2009 en 2011; Wong, 2013).

Zowel de gastro-intestinale bijwerkingen als de hepato- en renale toxiciteit bij klassieke NSAID's lijken bij kinderen minder vaak voor te komen in vergelijking tot volwassenen (Gazarian 2006, Michelet 2012). De klassieke NSAID's hebben wel effect op de trombocytenaggregatie en de nieuwe Cochrane review kan het verhoogd bloedingsrisico bij NSAID's na een tonsillectomie niet uitsluiten (Nicholson, 2013).

De module over NSAID's voor postoperatieve pijn bij volwassenen laat zien dat COX-2 specifieke remmers een vergelijkbaar analgetisch effect hebben ten opzichte van traditionele NSAID's. Ze geven minder gastro-intestinale bijwerkingen en hebben minder effecten op de bloedstolling dan traditionele NSAID's. Echter het risico op renale en cardiovasculaire bijwerkingen van COX-2 remmers is vergelijkbaar met die van niet specifieke NSAID's.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het wel of niet starten van een NSAID en vervolgens de keuze welke NSAID, is een medische beslissing. Gebaseerd op patiëntkarakteristieken, risicofactoren, type operatie en het assortiment binnen een ziekenhuis. Deze beslissing wordt genomen door de anesthesioloog eventueel in samenspraak met kinderarts.

Kosten (middelenbeslag)

Van zowel celecoxib als veelgebruikte andere NSAID's zoals diclofenac en ibuprofen, liggen de kosten laag. Hierdoor zijn de kosten geen onderdeel in de besluitvorming rondom het wel of niet starten van celecoxib of een andere NSAID.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De haalbaarheid en implementatie is niet expliciet onderzocht. Celecoxib is de enige COX-2 remmer die in het Kinderformularium staat beschreven. Celecoxib mag vanaf 2 jaar worden voorgeschreven, echter bij kinderen <25 kg is de geadviseerde dosering 2d 50 mg oraal en in de meeste ziekenhuizen is alleen een capsule van 100 mg aanwezig. Zowel ibuprofen als diclofenac mag al vanaf 3 maanden worden voorgeschreven.

Voor adolescenten geldt dat zij een volwassendosering voorgeschreven krijgen, waardoor er naast celecoxib ook laagdrempeliger andere COX-2 remmers voorgeschreven kunnen worden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat NSAID's waardevol zijn in de postoperatieve pijnbehandeling. Een hele duidelijke voorkeur is niet uit te spreken. Echter diclofenac en ibuprofen zijn voor kinderen vanaf de leeftijd van drie/vier maanden de meest gebruikte NSAID voor de bestrijding van matige pijn, al dan niet in combinatie met paracetamol en/of opioïden. Het reduceert misselijkheid en braken en heeft een lage incidentie van bijwerkingen.

Op basis van de zeer beperkte literatuur kan de werkgroep geen uitspraken doen over het analgetisch effect van COX-2 remmers bij kinderen ten opzichte van de klassieke NSAID's. Celecoxib is de enige COX-2 remmer waar een doseringsadvies voor is, waardoor dit medicament bij postoperatieve pijn te overwegen valt (Celecoxib, Kinderformularium). Het is echter niet voor alle gewichtsklassen makkelijk te doseren. Voor kinderen boven de 50 kg kunnen ook andere COX-2 remmers overwogen worden.

Onderbouwing

Achtergrond

De NSAID's werken in op het cyclo-oxygenase (COX). Er zijn niet-selectieve COX-remmers (remmen niet selectief COX-1 en COX-2) en selectieve COX-2-remmers.

We weten vanuit de volwassenenzorg dat COX-2 specifieke remmers bij postoperatieve pijnstilling een

vergelijkbaar analgetisch effect hebben ten opzichte van traditionele NSAID's. Echter ze geven minder gastro-intestinale bijwerkingen en hebben minder effecten op de bloedstolling dan de niet-selectieve COX-remmers.

NSAID's zijn waardevol voor de postoperatieve pijnbehandeling. Daarom is het belangrijk om te kijken naar de effectiviteit van COX-2 remmers bij kinderen en in welke mate COX-2 nog effect heeft op de trombocytenuitstroom, de nierfunctie en gastro-intestinale bijwerkingen bij kinderen.

Conclusies / Summary of Findings

Postoperative pain

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for postoperative pain in PACU / at 0 hours in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for postoperative pain at 4 to 6 hours in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Pickering, 2002.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for postoperative pain at 24 hours in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>

Postoperative opioid consumption

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for postoperative opioid consumption in PACU, 24 hours or in the total postoperative period in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>

Complications

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for the incidence of hemorrhage in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Pickering, 2002.</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for postoperative vomiting in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: Pickering, 2002.</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of the use of COX-2 antagonists compared with the use of another NSAIDs for renal side effects and cardiac events in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Pickering (2002) conducted a randomized, double-blinded clinical study examining the analgesic effectiveness of combining paracetamol (20 mg/kg) with rofecoxib 0.625 mg/kg (N=40), ibuprofen 5 mg/kg (N=40) or placebo (N=18) as premedication for (adeno)tonsillectomy in children aged 3 to 15 years. Intravenous fentanyl 1-2 mg/kg was given intraoperatively. Regular oral paracetamol (15 mg/kg, 4 hourly) was given after operation and could be supplemented on request from the child with oral ibuprofen 5 mg/kg or oral codeine 1 mg/kg. As the placebo group did not meet our inclusion criteria, this group was excluded from the analysis.

Results

1. Postoperative pain

1.1 In PACU / at 0 hours

The included study does not report postoperative pain in PACU.

1.2 At 4 to 6 hours

Pickering (2002) reported pain scores on the Oucher visual analog pain scale (range 0-100). At 4 hours post-surgery, the median pain score in the rofecoxib group is 20 (IQR 10 to 40) and in the ibuprofen group 20 (IQR 18 to 40). There is no clinically relevant difference between the groups.

1.3 At 24 hours

The included study does not report postoperative pain at 24 hours.

2. Postoperative opioid consumption

The included study does not report postoperative opioid consumption at any time point.

3. Complications

3.1 Hemorrhage

Pickering (2002) reported the incidence of primary and secondary hemorrhage. Primary hemorrhage was observed in 1 out of 40 (2.5%) patients in the rofecoxib group and 2 out of 40 (5%) in the ibuprofen group (RR 0.50, 95% confidence interval (CI) 0.05 to 5.30). Secondary hemorrhage was observed in 3 out of 40 (7.5%) patients in the rofecoxib group and 1 out of 40 (2.5%) in the ibuprofen group (RR 3.00, 95% CI 0.33 to 27.63).

3.2 Renal side effects

The included study does not report renal side effects.

3.3 Gastrointestinal side effects

Pickering (2002) reported the incidence of postoperative vomiting in 24 hours. This occurred in 13 out of 40 (33%) patients in the rofecoxib group and 11 out of 40 (28%) in the ibuprofen group (RR 1.18, 95% CI 0.60 to 2.32).

3.4 Cardiac events

The included study does not report cardiac events.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain in PACU / at 0 hours** could not be assessed as the included study did not report the outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 4 to 6 hours** was downgraded by three levels because of number of included patients and the number of events (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain at 24 hours** could not be assessed as the included study did not report the outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative opioid consumption** could not be assessed as the included study did not report the outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **hemorrhage** was downgraded by three levels because of number of included patients and the number of events (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **renal side effects** could not be assessed as the included study did not report the outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative vomiting** was downgraded by three levels because of number of included patients and the number of events (imprecision, -3). The level of evidence is very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **cardiac events** could not be assessed as the included study did not report the outcome.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of COX-2 antagonists when compared with other NSAIDs in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	COX-2 antagonists + standard care
C:	NSAIDs + standard care
O:	Postoperative pain Postoperative opioid consumption Complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain as a critical outcome measure for decision making; and postoperative opioid consumption and complications as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 4 to 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24h and total
- Complications à hemorrhage, renal side effects, gastrointestinal side effects, cardiac events

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until November 11th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 597 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Randomized controlled trial (RCT)
- Published ≥ 2000
- Conform PICO

Thirty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 29 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One RCT was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Gazarian M, Graudins LV. Safe use of NSAIDs in infants and children. Medicine Today. 2006;7(11) 71-73
- Marel, C.D. van der, Anderson, B.J., Rømsing, J., Jacqz-Aigrain, E., & Tibboel, D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. 2004. Pediatric Anesthesia, 14 (6), 443-451
- Michelet, D., Andreu-Gallien, J., Bensalah, T., Hilly, J., Wood, C., Nivoche, Y., Dahmani, S. A meta-analysis of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pediatric postoperative pain. Anesth Analg. 2012 114 (2), 393-406.
- Nicholson A, Cardwell ME, Siviter G, Smith AF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. 2013. CD003591.
- Pessano S, Gloeck NR, Tancredi L, Ringsten M, Hohlfeld A, Ebrahim S. Ibuprofen for acute postoperative pain in children. Cochrane Database. 2024. CD015432
- Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. Br J Anaesth. 2002 Jan;88(1):72-7. doi: 10.1093/bja/88.1.72. PMID: 11881888.
- Ringsten M, Kredo T, Ebrahim S, Hohlfeld A, Bruschettini M. Diclofenac for acute postoperative pain in children. 2023. CD015087.
- Short, J.A., Barr, C.A., Palmer, C.D., Goddard, J.M., Stack, C.G., & Primhak, R.A. Use of diclofenac in children with asthma. 2000. Anaesthesia, 55 (4), 334-7.
- Standing, J.F., Savage, I., Pritchard, D., & Waddington, M. Diclofenac for acute pain in children. Cochrane Review, 2009. 7 (4), CD005538.
- Standing, J.F., Tibboel, D., Korpela, R., & Olkkola, K.T. Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 1 - 12 years. Pediatric Anesthesia, 2011. 21 (3), 316-324.
- Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. Paediatr Anaesth. 2013 jun;23(6):475-95. PMC4272569

Metamizol

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van metamizol bij zorg voor kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg metamizol bij een contra-indicatie voor klassieke NSAID's en weeg hierbij op individuele basis de risicofactoren van de patiënt en (zeldzame) bijwerkingen van metamizol mee in het besluit.

Wees terughoudend bij het voorschrijven van metamizol bij kinderen met een auto-immuunziekte en/of bij medicatiegebruik dat beenmergsuppressie kan geven, zoals methotrexaat.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van metamizol bij kinderen die een chirurgische ingreep ondergaan. Er zijn geen studies gevonden die metamizol vergeleken met NSAID's in deze patiëntengroep.

De literatuur kan geen richting geven aan de besluitvorming. De aanbeveling is daarom gebaseerd op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk aangevuld met indirecte literatuur.

Er werden wel drie RCT's gevonden waar metamizol werd vergeleken met paracetamol en placebo (Caliskan, 2013; Kocum, 2013; Sener, 2015). Kinderen ondergingen abdominale chirurgie in dagbehandeling (Caliskan, 2013) of een tonsillectomie (Kocum, 2013; Sener, 2015). Metamizol werd peroperatief gegeven, eenmalig 15mg/kg intraveneus, (Caliskan, 2013; Kocum, 2013) of middels PCA (patiënt-gecontroleerde analgesie); oplaaddosis 4,5mg/kg, onderhoud 0,5mg/kg en 1mg/kg bolus met lock-out 30min (Sener, 2015). In alle drie de studies werd pethidine gebruikt als escape medicatie bij onvoldoende pijnstilling. De pijnscores waren significant lager in de metamizol en paracetamol groep versus placebo (verschil in pijnscore was VAS ≥ 1). Ook werd er significant minder pethidine gebruikt in de metamizol en paracetamol groep versus placebo; gemiddeld 0,19 – 0,27 mg/kg minder. Het aantal kinderen wat pethidine als rescue medicatie nodig had was ook significant minder. Er was echter geen significant verschil tussen paracetamol en metamizol. Limitatie van deze studies is dat deze RCT's allen van dezelfde onderzoeksgroep komen, uit hetzelfde ziekenhuis en dat de groepen niet groot waren.

Veiligheid van metamizolgebruik

In 2015 werd een grote prospectieve observationele multicenter studie uit Duitsland gepubliceerd waar gekeken werd naar de veiligheid van metamizol bij 1177 kinderen (Fieler, 2015). De kinderen (neonaat t/m 6 jaar), kregen eenmalig metamizol peroperatief (8,3 – 29,4 mg/kg intraveneus) toegediend waarna er gekeken werd naar de bloeddruk, respiratoire of anafylactische reacties. Bij drie patiënten (0,3%) was er sprake van exantheem, zwelling en pruritis. Geen van de kinderen ontwikkelde een agranulocytose, alhoewel deze sample size ook wat klein is voor deze zeldzame bijwerking.

Recent is er nog een Duitse retrospectieve studie gepubliceerd met hetzelfde doel, de veiligheid van

metamizol bij kinderen (Zahn, 2022). Over een periode van vijf jaar werden alle opgenomen kinderen geïnccludeerd die medicatie hadden gehad. Bij 31,7% (3759/11,857) was metamizol voorgeschreven. In totaal was er één patiënt met exantheem, één patiënt met een allergische reactie en drie patiënten met een agranulocytose. De laatste drie patiënten waren 6, 15 en 16 jaar oud en hadden allen meerdere dagen metamizol gebruikt. Alle patiënten zijn restloos hersteld (Zahn, 2022).

Het is complex om een absoluut risico van een zeldzame bijwerking te bepalen, wat ervoor zorgt dat de literatuur geen eenduidige cijfers laat zien voor de incidentie van agranulocytose bij kinderen die metamizol hebben gebruikt (de Leeuw, 2017). Wel lijkt kortdurend gebruik iets minder risicovol te zijn, wat overeenkomt met metamizol gebruik bij volwassenen (van Diepen, 2022).

Een in 2015 verschenen retrospectieve studie includeerde 1448 patiënten met een metamizol geïnduceerde agranulocytose uit een grote Europese databank waar alle adverse reactions van medicatie worden genoteerd (Eudra Vigilance database) (Hoffmann, 2020). De patiënten werden geïnccludeerd van 1985 tot 2017 en van deze patiënten was maar 6,6% jonger dan 18 jaar. Uit deze studie zou mogelijk geconcludeerd kunnen worden dat agranulocytose minder vaak wordt gerapporteerd bij kinderen. Echter, we weten niet hoe vaak metamizol bij kinderen werd voorgeschreven. Mogelijk kregen kinderen ook veel minder vaak (langdurig) metamizol (Hoffmann, 2020). De mediane tijd tussen starten metamizol en ontwikkelen van agranulocytose was 13 dagen [IQR 5-34 dagen], waar 34,7% van de patiënten binnen 7 dagen na start metamizol een agranulocytose ontwikkelde. Risicofactoren voor een fatale uitkomst waren methotrexaat gebruik (en andere medicatie die beenmergsuppressie geven), het hebben van comorbiditeiten, oudere leeftijd en metamizol gebruik in de voorgeschiedenis (Hoffmann, 2020).

Gastro-intestinale bloedingen en ulcuslijden

Bij volwassenen liet een meta-analyse naar de oversterfte door fatale bijwerkingen (veelal gastro-intestinale bloedingen, anafylaxie en agranulocytose) een voordeel voor metamizol zien ten opzichte van andere NSAID's. Metamizol gaf een oversterfte van 0,25/miljoen gebruikers, vergelijkbaar met de oversterfte bij paracetamol en lager dan bij aspirine (1,85/miljoen) en diclofenac (5,92/miljoen) (van Diepen, 2022; Andrade, 1998). Dit werd met name veroorzaakt doordat bij metamizol het risico op een maagbloeding en het ontwikkelen van maagulcera lager is dan bij andere niet-selectieve NSAID's (Van Diepen, 2022; Konijnenbelt-Peters, 2017).

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens over het risico van metamizol gebruik bij patiënten met al een bestaande nierinsufficiëntie (van Diepen, 2022; Kotter, 2015). De WHO-database liet bij gezonde volwassenen een marginaal verhoogd risico op nierfunctieverslechtering zien na metamizol gebruik (odds ratio: 1,2; 95% CI 1-1,3), echter bij andere NSAID's was dit risico meer uitgesproken (van Diepen, 2022; Konijnenbelt-Peters, 2017).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de patiënt is adequate pijnstilling met zo min mogelijk bijwerkingen belangrijk. Vaak wordt er gebruik gemaakt van multimodale analgesie; er worden meerdere analgetica gegeven met verschillend werkingsmechanisme, waardoor je vaak lager kan doseren met minder bijwerkingen tot gevolg. Het

gelijktijdig toedienen van paracetamol, metamizol of andere NSAID met opioïden heeft een opioïdsparend effect tot gevolg (Maund, 2011). De beslissing of er postoperatief metamizol, een andere NSAID of geen NSAID wordt gestart ligt niet bij de ouders of verzorgers van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Van zowel metamizol als veelgebruikte andere NSAID's zoals diclofenac en ibuprofen, liggen de kosten laag (minder dan 1,5 euro per ampul), waardoor de kosten geen onderdeel zijn in de besluitvorming rondom wel of niet starten van metamizol of een andere NSAID (farmacotherapeutisch kompas).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Metamizol is al lang beschikbaar voor intraveneuze toediening voor postoperatief gebruik in heel Nederland. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft begin 2021 een nieuwe handelsvergunning voor metamizol in tabletvorm afgegeven (dolamizol, 250 mg en 500 mg). Dit mag initieel alleen door een medisch specialist worden voorgeschreven (maximaal 14 dagen) en moet verstrekt worden door ziekenhuis- of poliapotheek (van Diepen, 2022). Daarom worden er geen belemmeringen voor verdere implementatie verwacht.

Rationale van aanbeveling -1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gedegen literatuur voor metamizol gebruik bij kinderen is minimaal (de Leeuw, 2017). Literatuur bij volwassenen laat zien dat metamizol veelvuldig gebruikt wordt en de kans op een agranulocytose zeer klein is bij kortdurend gebruik (Van Diepen, 2022; Konijnenbelt-Peters, 2017; Kotter, 2015; postoperatieve pijn bij volwassenen). Als andere bijwerkingen ook worden meegenomen zoals gastro-intestinale en renale bijwerkingen dan lijkt metamizol zelfs minder bijwerkingen te geven dan aspirine en diclofenac (van Diepen, 2022; Andrade, 1998). Echter de effectiviteit van metamizol lijkt niet evident beter dan de effectiviteit van een andere NSAID of paracetamol (Caliskan, 2013; Kocum, 2013; Schneider, 2013; Sener, 2015).

Rationale van aanbeveling -2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het is ingewikkeld om een absoluut risico van een zeldzame bijwerking te bepalen, wat ervoor zorgt dat de literatuur geen eenduidige cijfers laat zien voor de incidentie van agranulocytose bij kinderen die metamizol hebben gebruikt (de Leeuw, 2017). Wel lijkt kortdurend gebruik iets minder risicovol te zijn, wat overeenkomt bij volwassenen (Fieler, 2015; Zahn, 2022; van Diepen, 2022). Een Europese retrospectieve studie waar zowel kinderen als volwassenen met een agranulocytose na metamizol gebruik werden geïnccludeerd, liet meerdere risicofactoren zien voor een gecompliceerd beloop. Het gebruik van methotrexaat, het hebben van comorbiditeiten en oudere leeftijd werd vaker gezien bij patiënten met een fataal beloop van de agranulocytose (Hoffmann, 2020).

Onderbouwing

Achtergrond

Metamizol (dipyrone) is een niet-selectieve niet-steroïde anti-inflammatoir medicijn (NSAID) met een controversieel verleden door de bijwerking agranulocytose. De zeldzame maar wel ernstige bijwerking heeft ervoor gezorgd dat het middel ergens in de jaren '80 tijdelijk van de markt is gehaald in onder andere Nederland. De gerapporteerde incidenties van agranulocytose door metamizol verschillen sterk en in

Duitsland wordt metamizol alweer jaar en dag veelvuldig gebruikt als alternatief voor andere NSAID's (zoals ibuprofen, diclofenac, naproxen). In Nederland wordt metamizol wordt onder volwassenen ook weer steeds vaker voorgeschreven, voornamelijk intraveneus. Pas sinds maart 2021 heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een nieuwe handelsvergunning voor metamizol in tabletvorm afgegeven, Dolamizol 500mg (van Diepen, 2022).

De vraag is nu: is metamizol ook veilig bij kinderen? Hoe zit het met de bijwerkingen in vergelijking tot een NSAID of paracetamol? En natuurlijk, wat is de effectiviteit van metamizol ten opzichte van een NSAID (zoals diclofenac en ibuprofen).

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of metamizole on postoperative pain, postoperative opioid consumption, complications, length of stay and anxiety when compared with NSAIDs in children undergoing a surgical procedure. <i>Source: -</i>

Samenvatting literatuur

Results

1. Postoperative pain

No studies reporting postoperative pain at any time point were found.

2. Postoperative opioid consumption

No studies reporting postoperative opioid consumption at any time point were found.

3. Complications

No studies reporting complications were found.

4. Length of stay

No studies reporting length of stay were found.

5. Anxiety

No studies reporting anxiety were found.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures postoperative pain, postoperative opioid consumption, complications, length of stay and anxiety could not be graded as no studies were found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of metamizole when compared with diclofenac/ibuprofen or other NSAIDs on postoperative pain, postoperative opioid consumption, complications, length of stay and anxiety in children undergoing a surgical procedure?

P:	Children undergoing a surgical procedure
I:	Metamizole (IV, PO) + standard care
C:	Diclofenac/ibuprofen/NSAID + standard care
O:	Postoperative pain Postoperative opioid consumption (MME) Complications Length of stay Anxiety

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative pain, postoperative opioid consumption and complications as critical outcome measures for decision making; and length of stay and anxiety as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)
- Postoperative opioid consumption à PACU, 24 hours and total
- Complications à agranulocytosis, thrombocyte aggregation inhibition, gastrointestinal complications, renal insufficiency, allergic reaction, bronchospasm
- Length of stay à length of stay in hospital in days.

The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale. Regarding postoperative opioid consumption, a difference of 20% was considered clinically relevant. Regarding length of stay, a difference of one day was considered clinically relevant. For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; $RD \ 0.10$).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23-10-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 257 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Observational study, RCT or systematic review
- Comparing metamizole (IV or PO) with NSAIDs
- Study population children undergoing a surgical procedure
- Reporting at least one outcome as defined in the PICO
- Published ≥ 2000

Four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and zero studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1357-65.doi:10.1016/S0895-4356(98)00076-6. Medline
- Caliskan E, Sener M, Kocum A, Ozyilkan NB, Ezer SS, Aribogan A. The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyrrone for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2013 Oct 22;13(1):34. doi: 10.1186/1471-2253-13-34. PMID: 24144215; PMCID: PMC4016282.
- Diepen van ATN, Simins P, Bos J. Pijnbestrijding met metamizol in de Nederlandse praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2022;166:D6182
- Eieler M, Eich C, Becke K . Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children. A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 839-843.
- Hoffmann F, Bantel C. Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in Eudra Vigilance 1985 - 2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126:116-125.
- Kocum AI, Sener M, Caliskan E, Bozdogan N, Micozkadioglu D, Yilmaz I, Aribogan A. Intravenous paracetamol and dipyrrone for postoperative analgesia after day-case tonsillectomy in children: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013 Jan-Feb;79(1):89-94. doi: 10.5935/1808-8694.20130015. PMID: 23503913; PMCID: PMC9450869.
- Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C. Metamizole (Dipyrrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Prac.* 2017;17:402-8.
- Kotter T, Da Costa B.R. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2015;april
- Leeuw de TG, Dirckx M. The use of dipyrrone (metamizole) as an analgesic, in children: what is the evidence? *Pediatric Anesthesia.* 2017;1-9.
- Maund E, McDaid C. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 106 (3): 292-7 (2011)
- Sener M, Kocum A, Caliskan E, Yilmaz I, Caylakli F, Aribogan A. Administration of paracetamol versus dipyrrone by intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain relief in children after tonsillectomy. *Braz J Anesthesiol.* 2015 Nov-Dec;65(6):476-82. doi: 10.1016/j.bjane.2013.09.010. Epub 2013 Oct 29. PMID: 26614145.
- Schneider T, Mauermann E, Ilgenstein B, Jaquiere C, Ruppen W. Analgesic benefit of metamizole and ibuprofen vs. Either medication alone: a randomized clinical trial. *Minerva Anesthesiol.* 2022 Jun;88(6):448-456. PMID: 35416465.
- Zahn J, Eberl S, Rodle W. Metamizole use in children: analysis of drug utilization and adverse drug reactions at a German university hospital between 2015 and 2020. *Pediatric Drugs* 2022 24:45-56

Monitoring bij opioïdengebruik

Uitgangsvraag

Tot welke leeftijd zouden kinderen (neonaten, (ex)prematuren) die opioïden krijgen toegediend (intraveneus) moeten worden gemonitord?

Aanbeveling

Zorg voor continue monitoring tijdens het gebruik van intraveneuze opioïden bij de volgende risicogroepen:

- neonaten en (ex-)prematuren (tot 60 weken post-conceptie)
- kinderen met obstructief slaapapneu (en/of obesitas)
- kinderen met hersenletsel

Monitoring dient ten minste te bestaan uit een saturatiemeter en ademhalingsfrequentie, maar bij voorkeur ook ECG/ bloeddruk monitoring.

Monitor alle kinderen na de toediening van intraveneuze opioïden ten minste tot ze helemaal goed wakker zijn (bijvoorbeeld ogen goed openen, hoofd goed recht houden (baby's) en/of adequaat antwoord kunnen geven) en in elk geval tot 20 minuten na het staken van (continue) opioïden. De monitor dient (ook op de verpleegafdeling) te worden bewaakt door een bekwame zorgprofessional (verpleegkundige, arts) en niet door een ouder.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft systematisch literatuuronderzoek verricht naar de (on)gunstige effecten van monitoring versus geen monitoring op ademhalingsdepressie en complicaties bij kinderen die opioïden toegediend krijgen op de high care of intensive care. Er werden geen geschikte studies gevonden die geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting. Er kunnen dan ook geen conclusies getrokken worden over het effect van monitoring op complicaties saturatie-, bloeddruk-, hartslag- en respiratiemonitoring, gebruik van naloxon, postoperatieve pijn, en de duur van monitoring. Er bestaat hier een kennislacune.

Er zijn een aantal studies die niet voldeden aan de PICO maar het belang van monitoring duidelijk onderschrijven. De studie van Wrona (2007) onderzocht de toepassing van digitale order sets op patiënt-gecontroleerde analgesie monitoring en probleem herkenning. Patiënten waren kinderen en volwassen patiënten, afkomstig van verschillende verblijfseenheden van het ziekenhuis (chirurgie, hematologie, longafdeling, PICU, revalidatie en anders). Drie order sets werden met elkaar vergeleken waarin verschillende monitoringsstrategieën waren verwerkt: 1) PCA order set met monitoring/ondersteuning van een acuut pijn serviceteam (APS); 2) PCA order set zonder specifieke ondersteuning; en 3) PCA standalone order (geen order set). De specificaties van deze order sets zijn weergegeven in Tabel A. De incidentie van adequate monitoring (gedefinieerd als ≥ 12 metingen binnen 24 uur) van ademhalingsfrequentie en zuurstofverzadiging en de herkenning van lage ademhalingsfrequentie en lage zuurstofverzadiging tussen de order sets zijn

weergegeven in Tabel B. Adequate monitoring van de ademhalingsfrequentie en zuurstofverzadiging was het meest waarschijnlijk te gebeuren in groep 1 en 2 vergeleken met groep 3. Herkenning van lage ademhalingsfrequentie en zuurstofverzadiging gebeurde het meest in groep 1.

Tabel A: Specificaties van de PCA order sets

PCA order set:	Persoon die order maakt	Monitoring staff	Inhoud order set
1). PCA order set met Acute Pain Treatment Service (APS)	APS	APS en IC-personeel	◦ ▪ opioïden voor gebruik in PCA met concentratie in gebreke gebleven volgens de ziekenhuisnormen; ▪ een voorgestelde lijst van medicijnen die moeten worden stopgezet wanneer PCA is begonnen; ▪ het monitoren en beoordelen van de patiënt dat vereist is door het ziekenhuisbeleid; ▪ de mogelijkheden van wanneer de arts te verwittigen en vervolgens te stoppen met PCA.
2). Algemene PCA order set	Andere clinicus	IC-personeel	
3). PCA stand-alone order (geen order set)			◦ ▪ opioïden voor gebruik in PCA met concentratie in gebreke gebleven volgens de ziekenhuisnormen

Tabel B: Monitoring ademhaling en zuurstof

PCA order set (N):	Adequate monitoring ademhalingsfrequentie		Adequate monitoring zuurstofverzadiging		Herkenning lage ademhalingsfrequentie		Herkenning lage zuurstofverzadiging	
	%	Odds ratio (95% CI)	%	Odds ratio (95% CI)	%	Odds ratio (95% CI)	%	Odds ratio (95% CI)
1 (285)	66.3	2.60 (1.73–3.92)	98.6	11.15 (3.71–33.46)	9.9	0.31 (0.12–0.81)	14.6	0.88 (0.49–1.61)
2 (95)	57.8	1.81 (1.07–3.07)	86.2	1.01 (0.46–2.19)	4.3	0.74 (0.19–2.84)	20.9	0.57 (0.28–1.17)
3 (156)	43.0	ref	86.1	ref	3.3	ref	13.4	ref

Er is geen literatuur beschikbaar die specifiek kijkt naar de meerwaarde van monitoring in het voorkomen van

opioïd-geïnduceerde complicaties. In afgeleide literatuur zijn er echter wel risicofactoren/ risicogroepen geïdentificeerd voor respiratoire complicaties voor opioïden. Dit betreft neonaten en (ex-)prematuren, kinderen met obstructief slaapapneu (OSA), kinderen met hersenletsel en obesitas (Chadiambaran, 2014; Mauritz 2020; Cravero 2019).

Kijkend naar de farmacokinetiek van opioïden zien we voor de meest gebruikte middelen dat de halfwaardetijd van de medicatie sterk afhankelijk is van o.a. de leeftijd. Voor dipidolor zijn weinig gegevens beschikbaar, maar de literatuur (zie ook kinderformularium) voor morfine en oxycodon laat zien dat bij morfine de $t_{1/2}$ na eenmalige toediening voor zuigelingen (1-12 maanden) na intraveneuze toediening 1-2,5 uur bedraagt, tegenover 6-11 uur voor premature neonaten. Oxycodon heeft bij een leeftijd boven de 2 maanden een halfwaardetijd tussen 1 en 3,5 uur (grote spreiding) tegenover een $t_{1/2}$ tot circa 14 uur bij prematuren. Deze getallen gelden allen voor een eenmalige toediening en zullen (mogelijk) bij continue toediening kunnen oplopen door een stapeling van metabolieten. De t_{max} van morfine bedraagt circa 20 minuten na intraveneuze toediening en 1 uur na orale toediening.

Voor de geïdentificeerde risicogroepen lijkt aanvullende monitoring door middel van ten minste een saturatie meter en bij voorkeur ook ECG/ respiratie/ bloeddruk monitoring van belang. Gezien de genoemde halfwaardetijden en t_{max} zou de aanbeveling kunnen zijn om na eenmalige opioïde gift bij kinderen boven een maand een monitoring van ten minste 1 uur aan te houden, in elk geval bij een slapend kind. Indien het kind goed wakker en aanspreekbaar is kan monitoring eerder gestaakt worden mits ouder/verpleegkundige op de kamer aanwezig is.

Bij prematuren, neonaten tot een maand of continue toediening van opioïden lijkt een continue monitoring gerechtvaardigd.

De nadelen van monitoring bestaan uit gelimiteerde bewegingsvrijheid, en eventueel angst of afweerreacties van het kind ten aanzien van de monitoringsapparatuur. Deels zal dit verminderd kunnen worden door goede uitleg aan ouders en kind ten aanzien van de noodzaak van monitoring. Zeker bij kinderen jonger dan 3 jaar zal dit echter niet altijd afdoende zijn en moet een afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen van monitoring. Deze beoordeling betreft een klinische beoordeling, waarbij de mening van ouders zal moeten worden meegewogen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet-medicamenteuze interventies kunnen angst bij het kind verminderen en daardoor ervoor zorgen dat bijvoorbeeld monitoringsapparatuur beter geaccepteerd wordt. Door bijvoorbeeld ouders zo veel mogelijk al voor het wakker worden van het kind postoperatief aanwezig te laten zijn kan er rust gecreëerd worden waardoor mogelijk ook minder pijnstilling gegeven hoeft te worden. Angst en pijn zijn zeker bij jonge kinderen in de praktijk namelijk niet altijd makkelijk van elkaar te scheiden.

Door ouders en kinderen al voor de ingreep voldoende voorlichting te geven over de noodzaak en aanwezigheid van monitoringskabels kan angst weggenomen worden, waardoor de monitoring mogelijk beter geaccepteerd wordt.

Kosten (middelenbeslag)

De aanwezigheid van monitoringsapparatuur op een kinderrecovery, high care en intensive care is standaard, waarmee de monitoring op zich weinig extra kosten met zich meebrengt (uitgezonderd bijvoorbeeld ECG en saturatie elektrodes).

In de praktijk zal een langere monitoringsduur echter kunnen betekenen dat kinderen langer op een recovery/high care/ IC moesten verblijven, wat kan zorgen dat er meer personeel nodig is of er bijvoorbeeld minder operaties op een dag kunnen plaats vinden bij beperkte recovery capaciteit. Echter, monitoring kan ook plaatsvinden op de kinderafdeling, afhankelijk van hoe de zorg in het ziekenhuis is ingericht. Indien centrale monitoring met alarmering op de post door de verpleging mogelijk is, wordt dit ook adequaat geacht.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er worden geen problemen voorzien in de aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie. Dit is al gebruikelijke zorg.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samengevat is de meerwaarde van monitoring bij kinderen voor het voorkomen van opioïd- geïnduceerde complicaties niet goed onderzocht.

Op basis van aanpalende literatuur en expert opinion en aan de hand van de farmacokinetiek van opioïden in kinderen kunnen vanuit de werkgroep wel een aantal aanbevelingen worden gedaan.

De volgende risicogroepen worden geïdentificeerd voor opioïd-gerelateerde complicaties: neonaten en (ex-)prematuren, kinderen met OSA of obesitas en kinderen met hersenletsel of verhoogde intracraniele druk. Voor deze kinderen lijkt monitoring van vitale parameters daarom extra belangrijk. Dit geldt voor een eenmalige gift; maar nog meer bij continue opioïdetoediening.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij kinderen die postoperatief na grotere chirurgie opioïden nodig hebben is er veel praktijkvariatie in het controleren van de vitale parameters. Het is reeds bekend dat het toedienen van continue opioïden intraveneus risico geeft op ademhalingsdepressie. Deze controles zijn daarom met name gericht op het tijdig opsporen van deze complicatie. De monitoring zelf kan echter beperkend zijn voor het kind bij bijvoorbeeld mobiliseren. Daarnaast is er in veel ziekenhuizen een beperkt aantal monitorplekken (bijvoorbeeld high care bedden), waardoor operaties soms moeten worden uitgesteld omdat deze niet beschikbaar zijn voor postoperatief. Het is daarom ook belangrijk te weten tot welke leeftijd of in welke patiëntcategorie monitoring noodzakelijk is.

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of monitoring of saturation, blood pressure, pulse and respiration rate on the occurrence of adverse events, need for naloxone, duration of monitoring and postoperative pain when compared with no monitoring in children receiving continuous intravenous/ neuraxial opioids postoperatively.

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies were included in the summary of literature.

Results

No studies were included in the summary of literature.

Level of evidence of the literature

No studies were included in the summary of literature.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (in)effectiveness of monitoring for respiratory depression and complications in children (neonates, (ex)prematures) who receive opioids (i.v./neuraxial)?

P:	Children receiving continuous intravenous/ neuraxial opioids postoperatively
I:	Saturation, blood pressure, pulse and respiration rate monitoring
C:	No monitoring
O:	Adverse events Need for naloxone Duration of monitoring Postoperative pain

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the occurrence of adverse events as a critical outcome measure for decision making; and need for naloxone, duration of monitoring and postoperative pain as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Adverse events à respiratory depression, apnea, desaturation, bradycardia
- Need for naloxone à suspected acute opioid overdose or intoxication
- Postoperative pain à PACU / 0 hours, 6 and 24 hours (at rest; if nothing was reported about the condition in which pain was assessed (at rest or during mobilization) it was assumed pain was measured at rest)

For dichotomous variables, a difference of 10% was considered clinically relevant ($RR \leq 0.91$ or ≥ 1.10 ; RD 0.10). The working group defined one point as a minimal clinically (patient) important difference on a 10-point pain scale and 10 mm on a 100 mm pain scale.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23-12-2022, 28-12-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 698 hits. Studies were selected based on the following criteria;

Inclusion criteria:

- Systematic review of RCTs, RCT, or observational studies
- Published ≥ 2000

- Children
- Conform PICO

Exclusion criteria:

- No original research
- $N \leq 10$ per arm

Four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Chidambaran V, Olbrecht V, Hossain M, Sadhasivam S, Rose J, Meyer MJ. Risk predictors of opioid-induced critical respiratory events in children: naloxone use as a quality measure of opioid safety. *Pain Med.* 2014 Dec;15(12):2139-49. doi: 10.1111/pme.12575. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25319840.

Cravero JP, Agarwal R, Berde C, Birmingham P, Coté CJ, Galinkin J, Isaac L, Kost-Byerly S, Krodel D, Maxwell L, Voepel-Lewis T, Sethna N, Wilder R. The Society for Pediatric Anesthesia recommendations for the use of opioids in children during the perioperative period. *Paediatr Anaesth.* 2019 Jun;29(6):547-571. doi: 10.1111/pan.13639. Epub 2019 Jun 11. PMID: 30929307; PMCID: PMC6851566.

Mauritz MD, Hasan C, Dreier LA, Schmidt P, Zernikow B. Opioid-Induced Respiratory Depression in Pediatric Palliative Care Patients with Severe Neurological Impairment-A Scoping Literature Review and Case Reports. *Children (Basel).* 2020 Dec 21;7(12):312. doi: 10.3390/children7120312. PMID: 33371493; PMCID: PMC7767476.

Wrona S, Chisolm DJ, Powers M, Miler V. Improving processes of care in patient-controlled analgesia: the impact of computerized order sets and acute pain service patient management. *Paediatr Anaesth.* 2007 Nov;17(11):1083-9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2007.02282.x. PMID: 17897275.