

Spinaalanesthesie met 5% articaïne versus 0,5% bupivacaïne bij kortdurende operaties aan de onderste ledematen

T. Dijkstra ^{a*}, J.A. Reesink ^b, B.C. Verdouw ^b, W.S.C.J.M. van der Pol ^a, T. Feberwee ^a en A.G. Vulto ^c

^a Afdeling Ziekenhuisapotheek, Reinier de Graaf Groep, Delft. Huidig adres: Apotheek Vlietland Ziekenhuis, Vlaardingen.

^b Afdeling Anesthesiologie, Reinier de Graaf Groep, Delft.

^c Afdeling Ziekenhuisapotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

* Correspondentie: tdijkstra@ssvz.nl.

Kernpunten

- Bij kortdurende dagoperaties aan de onderste ledematen gaat de voorkeur uit naar een lokaal anestheticum met een snelle intrede van het effect en een korte werkingsduur.
- In Nederland zijn alleen bupivacaïnepreparaten geregistreerd voor spinaalanesthesie.
- Articaïne wordt in Nederland ook toegepast als spinaal anestheticum, maar met dit middel is relatief weinig onderzoek gedaan.
- In ons onderzoek bleken articaïne en bupivacaïne even effectief te zijn als spinaal anestheticum, maar articaïne resulteerde in een sneller herstel van zowel het motorische als het sensorische blok.

Spinaalanesthesie wordt veel toegepast bij kortdurende operaties aan de onderste ledematen. Vanwege de relatief korte duur van deze ingrepen gaat de voorkeur uit naar een kortwerkend lokaal anestheticum. Op dit moment zijn in Nederland alleen bupivacaïnepreparaten voor spinaalanesthesie geregistreerd. Andere lokale anesthetica (articaïne, lidocaïne, prilocaïne) worden wereldwijd wel toegepast voor spinaalanesthesie. Er is echter relatief weinig onderzoek met deze middelen gedaan. Op het onderzoek van Kallio e.a. na stammen de meeste onderzoeken met articaïne als spinaalanestheticum uit de jaren 70 [1-3].

De ervaring in de Reinier de Graaf Groep te Delft is dat articaïne spinaal een adequate anesthesie geeft met een korte werkingsduur en daarnaast weinig bijwerkingen heeft. Om het gebruik van articaïne wetenschappelijk te ondersteunen is daarom deze vergelijkende studie opgezet. Het doel van het onderzoek is: onderzoeken of articaïne geschikt is dan bupivacaïne als spinaal anestheticum bij kortdurende ingrepen aan de onderste ledematen, gelet op werkingsduur en veiligheid.

Een vergelijking met het in Nederland frequentst gebruikte anestheticum lidocaïne had niet de voorkeur, aangezien hiervan is aangetoond dat het bij spinale toediening frequent (4-33%) voorbijgaande verschijnselen van zenuwprikkeling geeft (*transient neurological symptoms*). De meeste andere lokale anesthetica – waaronder bupivacaïne en waarschijnlijk ook articaïne – leiden zelden tot *transient neurological symptoms* [4-6].

Abstract

Spinal anaesthesia with articaïne 5% versus bupivacaine 0.5% for day-case lower limb surgery

Objective

A local anaesthetic with fast onset and short reliable duration of anaesthesia may be preferable for out-patient lower limb surgery. Articaine is believed to act faster and to have a shorter duration of action than bupivacaine, but conclusive data are not available. The purpose of this study was to compare articaïne and bupivacaine for day-case lower limb surgery.

Design

Prospective, randomised, patient and observer blinded study.

Methods

Eighty patients planned for day-case lower limb surgery enrolled in this study. Patients were randomised to receive hyperbaric articaïne 80 mg or plain bupivacaine 15 mg intrathecally. The primary outcome variable was recovery time from motor block. Secondary outcomes were: onset of sensory and motor block, maximum spread of sensory block, time to micturition, discharge from the hospital and complications.

Results

The two groups were comparable for the medians and the range of the maximum blocks after 30 minutes. Median time to complete regression of motor block was 101 minutes (range 80-129) for articaïne compared with 307 minutes (range 225-350) for bupivacaine ($p < 0.0005$). First spontaneous micturition occurred after 257 minutes (210-293) for the articaïne group and after 350 minutes (304-370) for the bupivacaine group ($p < 0.0005$). In the articaïne and bupivacaine groups patients were discharged after 300 minutes (273-347) and 380 minutes (332-431) respectively ($p < 0.0005$). There was no significant difference in the occurrence of complications between the groups.

Conclusion

Spinal anaesthesia with 80 mg of hyperbaric articaïne has a shorter duration than spinal anaesthesia with 15 mg of plain bupivacaine in lower limb surgery of approximately 1 h duration.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(6):140-143

Methoden

Setting en onderzoekspopulatie

In dit prospectieve, gerandomiseerde, voor patiënt en waarnemer geblindeerde onderzoek werden 80 patiënten geïnccludeerd die voor een kortdurende ingreep aan de onderste ledematen gekozen

hadden voor spinaalanesthesie. De Medisch Ethische Toetsingscommissie Zuidwest Holland verleende toestemming voor dit onderzoek en alle proefpersonen tekenden een schriftelijke toestemmingsverklaring.

De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 18 en 70 jaar, lengte tussen 1,60 en 1,90 m en *body mass index* tussen 18,5 en 35. Exclussiecriteria waren contra-indicaties voor spinaalanesthesie, bekende overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amidetype, ingrepen in de lies of aan de buik en een geschatte operatieduur van meer dan een uur.

De patiënten zijn 1:1 gerandomiseerd en kregen spinaalanesthesie met hyperbare articaïne 80 mg of isobare bupivacaïne 15 mg. De articaïne-injectievloeistof was geproduceerd door de ziekenhuis-apotheek van de Reinier de Graaf Groep en bevatte 5% articaïnehydrochloride (100 mg = 2 ml) en 8% glucose. De ampullen bupivacaïnehydrochloride (20 mg = 4 ml) zijn commercieel verkrijgbaar (Marcaïne 0,5% spinaal). De gebruikte injectievolumes bedroegen 1,6 ml voor articaïne en 3,0 ml voor bupivacaïne.

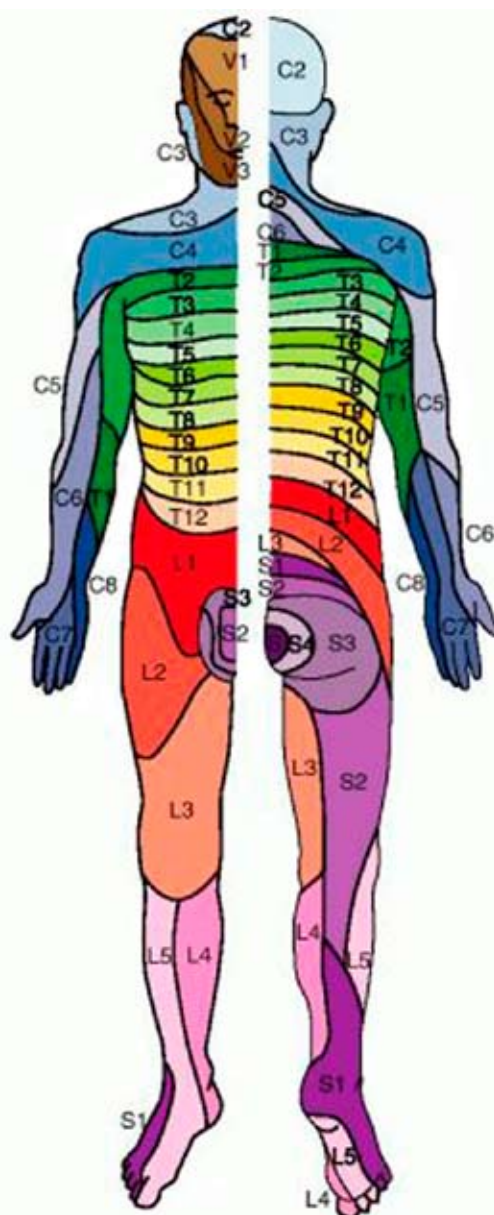
Eindpunten en determinanten

De anesthesist die de punctie uitvoerde participeerde verder niet in het onderzoek. Zowel de patiënten als de onderzoekers en de verpleegkundigen waren geblindeerd wat de medicatie betrof. De punctie is uitgevoerd op niveau L2-L3 of L3-L4 (figuur 1 [7]). Na de punctie is de tijd tot een sensorisch blok (verdwijnen van gevoel) op niveau T12 bepaald met behulp van de methoden pinprik en cold-pack. Bij de pinprikmethode wordt met een scherpe of met een stompe kant van een naald een klein prikje gegeven en krijgt de patiënt de vraag of hij het verschil tussen de stompe en scherpe kant nog kan onderscheiden. Bij de ijsmethode wordt de patiënt met een ijspakking aangeraakt. De gebieden waar de patiënt het ijs niet als koud ervaart zijn verdoofd. Met behulp van een dermatoomkaart waarop de innervatiegebieden van de ruggenmergzenuwen zijn weergegeven, is gemeten hoe hoog de verdoving zat (figuur 1 [7]).

Naast het sensorische blok is ook de tijd tot het intreden van het motorische blok bepaald (verdwijnen spierkracht), oftewel de tijd tot gemodificeerde Bromage-schaal 3 (gemodificeerde Bromage-schaal 0: volledige beweging van de benen mogelijk; 1: gestrekt been optillen onmogelijk; 2: flexie van knie onmogelijk; 3: flexie van enkel onmogelijk) [8].

Na de metingen is de patiënt naar de OK gebracht. Na 30 minuten (maximale blokhoogte) en na 90 minuten is opnieuw de sensorische blokhoogte bepaald met de dermatoomkaart. Na de operatie is de tijdsduur tot volledig sensorisch en motorisch herstel (Bromage-schaal 0) gemeten. Aan de patiënt is gevraagd het tijdstip van ontslag en van eerste mictie te noteren. Op de dag na ontslag en na 10 dagen is de patiënten telefonisch naar eventuele bijwerkingen gevraagd. Voor de constatering van *transient neurological symptoms*

Figuur 1
Dermatoomkaart [7]



is van kritisch belang ook een observatie voldoende lang na dag 1 te hebben, anders kan deze bijwerking gemist worden.

Als primaire uitkomst is de tijdsduur tot volledig motorisch herstel gedefinieerd. Secundaire uitkomsten zijn onder andere de tijdsduur tot optreden van volledig motorisch en sensorisch blok, de maximale sensorische blokhoogte, de verstreken tijd tot de eerste mictie en tot ontslag uit het ziekenhuis. Daarnaast zijn de bijwerkingen op de dagen 1 en 10 na ontslag bepaald.

Gegevensanalyse

Het aantal patiënten dat geïnccludeerd moest worden (40 per arm) is bepaald met een poweranalyse (80%, $p = 0,05$). Daarbij is een

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken**

	Articaïne n = 39	Bupivacaïne n = 38
Geslacht (man/vrouw)	18/21	17/21
Leeftijd (jaar)	47 (13,5)	48 (11,3)
Gewicht (kg)	79 (12,2)	82 (13,7)
Lengte (cm)	175 (8,2)	177 (8,4)
Body mass index	26 (4,1)	26 (3,8)
Type operatie		
• knie-artroscopie, n (%)	16 (41)	20 (54)
• varicesoperatie, n (%)	17 (44)	8 (22)
• overige orthopedische operaties, n (%)	6 (15)	9 (24)
Operatieduur (min)	30 (20-43)	30 (25-35)

De resultaten zijn weergegeven als aantallen patiënten of het gemiddelde (SD), behalve de duur van de operatie: die is weergegeven als mediaan (spreiding). Er waren geen significante verschillen.

verschil van 15 minuten in de duur tot volledig herstel van het motorische blok als klinisch relevant aangenomen en op basis van gegevens van een studie van Axelsson e.a. [9] is gekozen voor een standaarddeviatie (SD) van het herstel van het motorische blok van 21,3 minuten.

De variabelen van de patiëntkarakteristieken – zoals leeftijd, gewicht en lengte – zijn vergeleken met de t-test. De continue variabelen tijdsduur tot optreden en herstel van het motorische en het sensorische blok, tijdsduur tot de eerste mictie en tot ontslag uit het ziekenhuis zijn vergeleken met de Mann-Whitney-U-test. Deze test is ook gebruikt als de resultaten niet normaal verdeeld waren. De niet-continue variabelen – sensorische blokhoogte na 30 en 90 minuten – zijn ook getest met de Mann-Whitney-U-test. Bij een p-waarde <0,05 is een verschil als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

In totaal zijn 77 patiënten geïnccludeerd. De patiënten- en operatiekarakteristieken staan weergegeven in tabel 1. Ten aanzien van deze karakteristieken bestonden tussen beide groepen geen verschillen. De resultaten met betrekking tot de primaire en secundaire eindpunten staan weergegeven in tabel 2.

Het primaire eindpunt, de mediane tijd tot herstel van het motorisch blok, was significant korter met articaïne dan met bupivacaïne: respectievelijk 101 minuten (spreiding 80-129) en 350 minuten (304-370) (p <0,0005) (tabel 2). Verder is te zien dat de inwerktijd van

Tabel 2**Parameters van sensorisch blok en herstel**

	Articaïne		n	Bupivacaïne		n	p	
Sensorisch blok								
• inwerksnelheid niveau T12, pinprikmethode (s)	180 (140-257)		38	234 (170-520)		35	0,0028	
• maximale hoogte blok (dermatoom) pinprik-methode	T6 (T4,5-T9,5)		39	T7 (T4,5-T9)		35	NS	
• blokhoogte na 90 min (dermatoom), pinprik-methode	L4 (L2-L5)		36	T10 (T7,5-T11)		33	<0,0005	
• totale duur (min)	197 (127-241)		37	323 (263-358)		35	<0,0005	
Motorisch blok								
• inwerksnelheid blok graad 3 (s)	135 (99-200)		38	180 (124-270)		35	0,019	
• totale duur (min)	101 (80-129)		38	307 (225-350)		36	<0,0005	
Bijwerkingen								
	dag 1	dag 10	39	dag 1	dag 10	36	dag 1	dag 10
• <i>transient neurological symptoms</i>	0	1		0	0		NS	NS
• rugpijn algemeen	2	1		0	0		NS	NS
• rugpijn op de punctieplaats	3	0		2	1		NS	NS
• normale hoofdpijn	2	4		6	2		NS	NS
• postspinale hoofdpijn	1	1		1	1		NS	NS
Overig								
• tijdsduur tot eerste mictie (min)	257 (210-293)		37	350 (304-370)		33	<0,0005	
• VAS-score bij ontslag	2,0 (1,0-4,0)		35	1,5 (0,0-2,0)		34	0,006	
• tijdsduur tot ontslag (min)	300 (273-347)		35	380 (332-431)		35	<0,0005	

De resultaten zijn weergegeven als aantal patiënten of als mediaan (spreiding).
NS: niet significant; VAS: visueel-analoge schaal.

articaïne significant korter was dan die van bupivacaïne, zowel wat betreft sensorisch als motorisch blok.

In figuur 2 staan de maximale blokhoogtes weergegeven die met behulp van de pinprikmethode zijn gemeten. Na 30 minuten was er geen verschil tussen de twee groepen en na 90 minuten was de mediane blokhoogte met articaïne significant lager dan die van bupivacaïne. Er was geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen de beide groepen op de dagen 1 en 10 na operatie. Eén patiënt in de articaïnegroep rapporteerde symptomen die overeenkwamen met *transient neurological symptoms* op dag 10.

Beschouwing en conclusie

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat vergeleken met bupivacaïne articaïne een goed alternatief is als lokaal anestheticum voor kortdurende ingrepen. Articaïne en bupivacaïne waren even effectief als spinaalanestheticum, maar hyperbare articaïne resulteerde in een sneller herstel van zowel het motorische als het sensorische blok. Tevens was de tijdsduur tot de eerste spontane mictie korter in de articaïnegroep en was er een sneller ontslag uit het ziekenhuis. Het sensorische en het motorische blok traden ook sneller in met articaïne, maar dit verschil was klinisch niet relevant. De bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide groepen. In deze studie waren de maximale blokhoogtes die bereikt werden na 30 minuten vergelijkbaar in beide groepen. Dit is een aanwijzing dat er een dosisequivalentie bestaat tussen articaïne 80 mg en bupivacaïne 15 mg, ongeacht de bariciteit en het ingespoten volume. Uit de literatuur is bekend dat de dosering van het spinaalanestheticum en niet de hoeveelheid geïnjecteerde vloeistof van invloed is op de werkingsduur [10, 11].

Alston [8] heeft laten zien dat de hyperbare variant van bupivacaïne een kortere werkingsduur heeft dan de isobare variant. De isobare variant zou echter weer een beter voorspelbare hoogte van het blok geven dan hyperbare bupivacaïne.

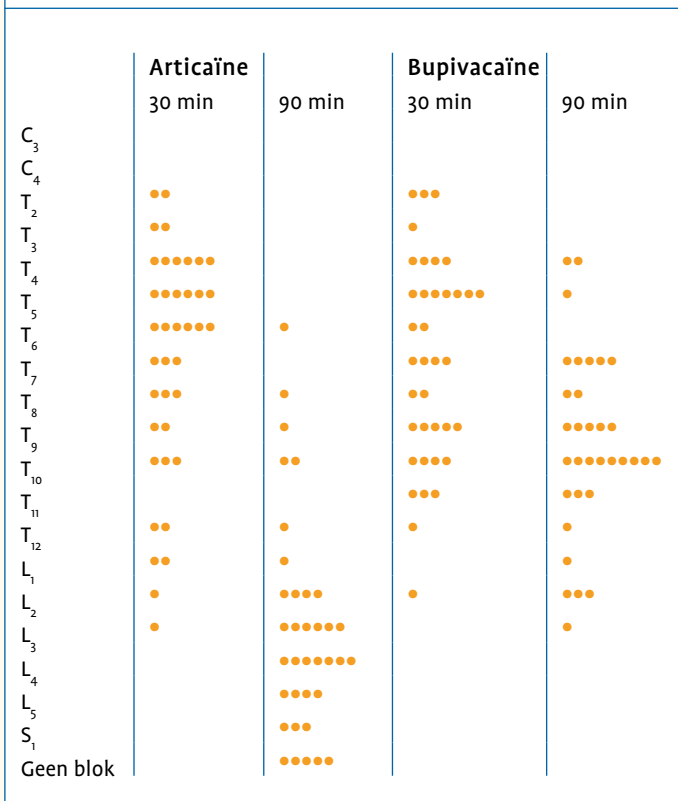
Articaïne leidde tot een significant kortere tijdsduur tot de eerste mictie, waarmee mogelijk de kans op urineretentie en blaaskatheterisatie wordt verkleind. Indien mictie voor ontslag vereist is, zal toepassing van bupivacaïne het moment van ontslag vertragen. In deze studie zijn de patiënten met articaïne eerder uit het ziekenhuis ontslagen. Deze observatie kan beïnvloed zijn door het feit dat er geen actief ontslagbeleid gevoerd is en een variabele zoals beschikbaarheid van vervoer hierop invloed kan hebben. De bijwerkingen van beide preparaten waren vergelijkbaar op de dagen 1 en 10 na operatie. Opvallend is het optreden van de zeldzame *transient neurological symptoms* bij een patiënt in de articaïnegroep. Concluderend kunnen we zeggen dat voor operaties aan de onderste extremiteiten met een maximumduur van een uur, spinaalanesthesie met hyperbare articaïne 80 mg te verkiezen is boven isobare bupivacaïne 15 mg. Hiermee is een adequate onderbouwing geleverd, die het off-label-gebruik van articaïne als spinaalanestheticum rechtvaardigt.

Gebaseerd op de registratielezing van T. Dijkstra.

Dit artikel bevat delen uit de publicatie: Dijkstra T, Reesink JA, van der Pol WSCJM, Feberwee T, Vulto AG. Spinal anaesthesia with articaïne 5% vs bupivacaïne 0.5% for day-case lower limb surgery: a double-blind randomized clinical trial. Br J Anaesthesia. 2008;100(1):104-8.

Figuur 2

Hoogte van het sensorische blok na 30 minuten (maximaal blok) en na 90 minuten, bepaald met pinprikmethode



LITERATUUR

- 1 Kaukinen S, Eerola R, Eerola M, et al. A comparison of carticaine and lidocaine in spinal anaesthesia. Ann Clin Res. 1978;10:191-4.
- 2 Maltzan R. Vergleichende Untersuchungen von Tetracain und dem neuen Lokalanästhetikum Carticain bei Spinalanästhesien. Eine Doppelblindstudie. Prakt Anaesth. 1976;11:91-5.
- 3 Kallio H, Snäll EVT, Luode T, et al. Hyperbaric articaïne for day-case spinal anaesthesia. Br J Anaesth. 2006;97:704-9.
- 4 Hampl KF, Heinzmann-Wiemer S, Luginbuehl I, et al. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: a lower incidence with prilocaine and bupivacaine than with lidocaine. Anesthesiology. 1998;88:629-33.
- 5 Eberhart LH, Morin AM, Kranke P, et al. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. A quantitative systematic overview (meta-analysis) of randomized controlled studies. Anaesthesist. 2002;51:539-46.
- 6 Hampl K, Schneider MC, Pargger H, et al. A similar incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 2% and 5% lidocaine. Anesth Analg. 1996;83:1051-4.
- 7 The free dictionary. <http://img.tfd.com/dorland/thumbs/dermatome.jpg>. Geraadpleegd 28 november 2007.
- 8 Alston RP. Spinal anaesthesia with 0.5% bupivacaine 3 ml: comparison of plain and hyperbaric solutions administered to seated patients. Br J Anaesth. 1988;61:385-9.
- 9 Axelsson KH, Widman GB, Sundberg AEA, et al. A double-blind study of motor blockade in the lower limbs. Study during spinal anaesthesia with hyperbaric and glucose-free 0.5% bupivacaine. Br J Anaesth. 1985;57:960-70.
- 10 Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P, et al. Intrathecal bupivacaine in humans: influence of volume and baricity of solutions. Anesthesiology. 1999;91:1260-6.
- 11 Gaggero G, van Gessel E, Forster A, et al. Comparison of 5 mg tetracaine diluted in 1 ml, 2 ml and 4 ml of 10% glucose for spinal anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1993;37: 697-701.