

Is Rapydan-pleister superieur aan Emla-crème als lokaal anestheticum bij kinderen? Een systematische review

Julie R.S. Erkelens ^{a*}, Kathleen M. Welborn ^b en Marieke M. Beex-Oosterhuis ^c

^a AIOS Ziekenhuisfarmacie, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

^b Kinderarts, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

^c Ziekenhuisapotheker, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

* Thans: ziekenhuisapotheker, Alrijne ziekenhuis, Leiden.

Correspondentie: jrserkelens@hotmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Erkelens JRS, Welborn KM, Beex-Oosterhuis MM. Is Rapydan-pleister superieur aan Emla-crème als lokaal anestheticum bij kinderen? Een systematische review. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1611.

Kernpunten

- Op basis van beschikbare literatuur is geen uitspraak mogelijk over de superioriteit van Rapydan-pleisters ten opzichte van Emla-crème bij kinderen.
- De kortere inwerktijd van Rapydan-pleisters is een voordeel bij kinderen van drie jaar of ouder ten opzichte van Emla-crème.
- De kosten van Rapydan kunnen een belemmering zijn voor een bredere toepassing.

Inleiding

Uit onderzoek blijkt dat tijdens een prikprocedure circa 90% van de kinderen tussen 15 en 18 maanden en 45% van de kinderen van 4 tot 7 jaar ernstige stress ervaren [1]. Daarnaast komt prikangst voor bij 30% van de kinderen jonger dan 1 jaar, bij 52% van de kinderen van 1 tot 12 jaar en bij 45% van de kinderen van 13 tot 17 jaar [2]. Daarom is toepassing van een lokaal anestheticum gewenst.

Een veelgebruikt lokaal anestheticum is Emla-crème. Deze crème bevat lidocaïne en prilocaïne en is sinds 1987 in Nederland geregistreerd bij volwassenen en kinderen vanaf 0 jaar. Sinds 2008 is een alternatief op de markt voor volwassenen en kinderen ouder dan 3 jaar, namelijk de Rapydan-pleister. Deze bevat lidocaïne en tetracaïne.

In de electieve setting is voldoende tijd beschikbaar om te streven naar adequate anesthesie van de huid voor het prikken van een infuus bij kinderen. Bij kinderen vanaf

ABSTRACT

Is Rapydan patch superior over Emla cream as topical anaesthetic before needle puncture in children? A systematic review

OBJECTIVE

To determine superiority of Rapydan patch over Emla cream as topical anaesthetic before needle puncture in children.

DESIGN

Systematic literature review.

METHODS

A literature search was performed in July 2015, utilizing the PubMed, Cochrane and Embase databases. Keywords used were 'Rapydan' or 'Synera' and 'Emla'. Studies comparing Rapydan and Emla were included. In addition, the prices of both treatments have been compared, based on the price of one application, lacking established DDDs for the ATC group of local anaesthetics.

RESULTS

Only three studies could be selected. Only one study was conducted in children where Rapydan patches were compared to Emla patches instead of Emla cream. The studies showed a significantly lower intensity of puncture pain after 30 minutes for Rapydan patches. After application for 60 minutes, no difference in intensity of puncture pain between Rapydan and Emla cream was seen (in adults). Two studies showed that application of Emla resulted in more blanched skin than Rapydan patches. Rapydan patches caused more erythema. The use of one Rapydan patch is nearly four times as expensive as one application of Emla, including the price of one plaster used for occlusion.

CONCLUSION

The current literature does not provide sufficient evidence to determine superiority of Rapydan patches over Emla cream in children. An advantage of Rapydan patches can be the shorter exposure time that is needed before needle puncture can take place (30 minutes compared to 60 minutes for Emla cream). Emla cream is less expensive than Rapydan patches.

3 jaar kan dit door 60 minuten van tevoren Emla-crème op te brengen onder occlusie, dan wel door het gebruik van Rapydan-pleister met een inwerktijd van 30 minuten.

Omdat de benodigde inwerktijd van 60 minuten en verbleking van de huid door initiële vasoconstrictie de klinische toepassing van Emla-crème bemoeilijken, bestaat er behoefte aan een alternatief. Een alternatief met een inwerktijd van 30 minuten is de Rapydan-pleister.

Het doel van deze systematische review is de effectiviteit en kosten van Rapydan-pleister met Emla-crème te vergelijken bij kinderen en vervolgens vast te stellen of een van deze producten de voorkeur heeft als lokaal anestheticum voor naaldpunctie bij kinderen.

Methoden

Om te bepalen of de Rapydan-pleister effectiever is dan Emla-crème voor naaldpunctie bij kinderen is een systematische literatuursearch uitgevoerd. Resultaten zijn gerapporteerd volgens de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement 2009* [3].

Alle studies vanaf 2007 die Rapydan vergeleken met Emla als lokaal anestheticum, zijn geïnccludeerd. Emla in een andere toedieningsvorm dan de crème, niet-Engelstalige publicaties of de leeftijd van de onderzoekpopulatie waren geen reden voor exclusie. Deze selectie op basis van de titel en het abstract is uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers (MBO en JE).

De databases PubMed, Cochrane en Embase zijn doorzocht op 3 juli 2015 met de zoektermen ‘Rapydan’ of ‘Synera’ (de merknaam van Rapydan in de Verenigde Staten) en ‘Emla’. De exacte zoekterm in de PubMed-database was Rapydan [All Fields] OR Synera [All Fields] AND (‘EMLA’ [Supplementary Concept] OR ‘EMLA’ [All Fields] OR ‘emla’ [All Fields]). Deze zoekstrategie is gecontroleerd door een klinische bibliothecaresse.

Drie onafhankelijke onderzoekers (JE, MBO en KW) hebben de artikelen gelezen en gegevens geëxtraheerd. De geëxtraheerde gegevens omvatten auteur, publicatiejaar, populatie, steekproefgrootte, eindpunten en conclusie.

Het risico op bias in de studies is bepaald met de *Cochrane Risk of Bias tool* [4].

De kostenvergelijking van Rapydan-pleister met Emla-crème is uitgevoerd aan de hand van de apotheekkoopprijs (AIP). Voor Emla-crème is de AIP van de tube van 5 gram gebruikt. Deze prijs is gedeeld door vier, omdat hiermee circa vier patiënten kunnen worden behandeld (dosering circa 1 g per 10 cm²) [3]. Bovenop dit bedrag komen de kosten van één occlusiepleister van 4,4 cm bij 4,4 cm.

Resultaten

De zoekstrategie in de drie gegevensbestanden resulteerde in 62 studies. Na controle op identieke artikelen resteerden 52 publicaties. Na screening bleven hiervan slechts drie artikelen over (figuur 1). In tabel 1 zijn de geselecteerde studies weergegeven.

Slechts één onderzoek was bij kinderen uitgevoerd. Hierbij werd echter de Emla-pleister in plaats van de Em-

la-crème vergeleken met de Rapydan-pleister. Deze enkelgeblindeerde, gerandomiseerde studie onderzocht de incidentie en intensiteit van punctiepijn bij gebruik van Emla-pleisters respectievelijk Rapydan-pleisters bij 200 kinderen van 3 tot 13 jaar. Daarnaast werden de verkleuring van de huid, de zichtbaarheid van de venen en het succes van het plaatsen van het infuus onderzocht. Behandeling met Rapydan-pleister gaf een significant lagere incidentie en intensiteit van punctiepijn dan behandeling met Emla (bij een inwerktijd van 30 minuten voor beide preparaten). De Emla-pleister veroorzaakte bleekheid van de injectieplaats en de Rapydan-pleister roodheid. De onderzoekers vonden geen verschil in de zichtbaarheid van de venen en het succes van het plaatsen van het infuus [5].

De tweede studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde en gepaarde studie waarin het gebruik van Emla-crème en Rapydan-pleisters onder 82 volwassen vrijwilligers werd vergeleken. Op de tijdstippen 10, 20, 30 en 60 minuten werd de intensiteit van punctiepijn onderzocht. Tevens werd de veiligheid onderzocht door evaluatie van bijwerkingen en huidreacties. Deze studie liet zien dat bij gebruik van Rapydan-pleister na 20 en 30 minuten significant minder pijnintensiteit werd ervaren dan bij Emla-crème. Er werden slechts twee bijwerkingen gerapporteerd: misselijkheid en duizeligheid. Rapydan gaf significant meer erytheem dan Emla en Emla gaf significant meer bleekheid van de huid [6].

De laatste studie onderzocht het verschil in effect op de vaatreactiviteit in de onderarm tussen Rapydan-pleisters en Ametop-crème (tetracaïne) met Emla-crème als controle. Rapydan had een significant groter effect op de vaatreactiviteit in de onderarm dan Emla-crème [7].

Beoordeling van de kans op selectiebias en rapportagebias was voor geen van de artikelen mogelijk omdat de manier van randomisatie en toewijzing van de behandeling niet werd beschreven. Het risico op detectie- en performancebias is hoog door kleurverschil van de huid na applicatie, die blinding vrijwel onmogelijk maakt (tabel 2).

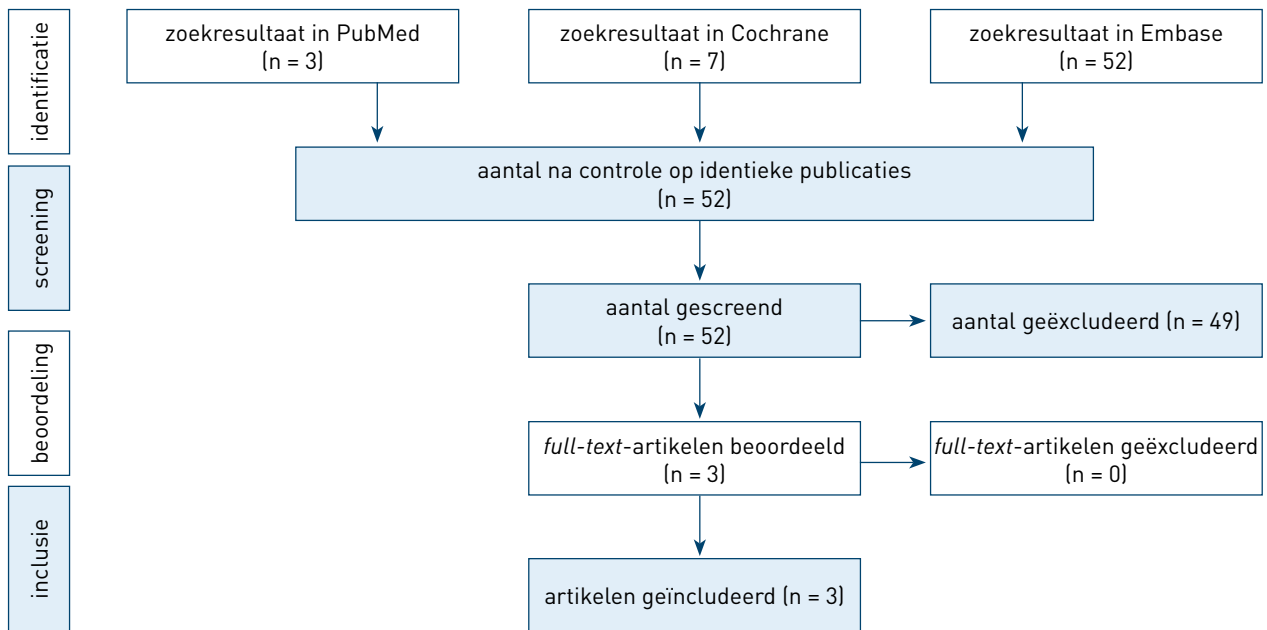
Naast de vergelijking van effectiviteit en veiligheid van Rapydan-pleisters met Emla-crème is ook gekeken naar de kosten van beide middelen. De toepassing van Emla-crème bij één priklocatie kost circa € 1,75 tegenover € 6,60 voor toepassing van Rapydan.

Beschouwing

Op basis van de zeer beperkt beschikbare literatuur kan geen uitspraak gedaan worden over de superioriteit van een van beide middelen bij kinderen. De beschreven onderzoeken kennen verschillende methodologische beperkingen voor het beantwoorden van onze onderzoeksvraag.

Er is maar één onderzoek bij kinderen uitgevoerd [5]. Hierin werd Emla-pleister vergeleken met Rapydan-pleister en werd een te korte inwerkduur (slechts 30 minuten in plaats van de benodigde 60 minuten) van de Emla-pleister gehanteerd [5]. De andere twee onderzoeken vergeleken

Figuur 1 PRISMA-stroomdiagram

Tabel 1 Risico op bias volgens de *Cochrane Risk of Bias tool* [4]

	Soltz e.a. 2010 [5]	Sawyer e.a. 2009 [6]	Wiles e.a. 2010 [7]
Adequate randomisatie (selectiebias)	?	?	?
Adequate toewijzing van de behandeling (selectiebias)	?	?	?
Blinding deelnemers en personeel (performancebias)	-	-	?
Blinding evaluatie-uitkomst (detectiebias)	-	-	-
Incomplete uitkomsten (<i>attrition bias</i>)	+	+	?
Selectieve rapportage (rapportagebias)	?	?	?
Andere bias	?	?	?

?: risico onbekend; -: risico hoog; +: risico laag.

Emla-crème met de Rapydan-pleister bij volwassenen [6, 7]. In één van deze twee onderzoeken werd echter het surrogaateindpunt, vaatreactiviteit in de onderarm, gehanteerd als maat voor succesvol plaatsen van een infuus en werd punctiepijn niet beoordeeld. De methoden van alle drie onderzoeken zijn zeer summier beschreven, waardoor de kans op selectiebias en rapportagebias niet beoordeeld kan worden. Daarnaast kan de kans op performance- en detectiebias niet uitgesloten worden.

Hoewel op basis van de onderzoeken geen uitspraak gedaan kan worden, lijkt het voor de hand liggend dat de kortere inwerkduur zoals gevonden door Sawyer e.a. bij volwassenen ook aanwezig zal zijn bij kinderen. Hoewel verbleking van de huid algemeen gezien wordt als een nadeel van Emla-crème en twee van de onderzoeken ook aantonen dat Emla meer verbleking van de huid geeft dan Rapydan, wordt in deze studies niet aangetoond dat dit leidt tot meer problemen bij het plaatsen van het infuus. Roodheid na applicatie van de Rapydan-pleister wordt

veroorzaakt door een intern warmtegenererend systeem.

Concluderend lijken Rapydan-pleister en Emla-crème even effectief bij volwassenen, mits een adequate inwerkduur wordt gehanteerd. Of dit voor kinderen ook geldt is niet onderzocht.

Wanneer sprake is van een spoedsituatie waarbij 30 minuten inwerkduur nog haalbaar is, kan de Rapydan-pleister uitkomst bieden voor kinderen van 3 jaar en ouder. In deze situatie is Emla-crème geen goed alternatief aangezien deze een inwerkduur van 60 minuten behoeft. Als er geen of een nog kortere inwerkduur beschikbaar is, is bij kinderen geen adequate anesthesie van de huid mogelijk bij het prikken van een infuus.

De hoge kosten van Rapydan-pleisters kunnen een beperkende factor zijn voor bredere toepassing.

Tot slot is er nog steeds behoefte aan goed opgezet, dubbelblind en gerandomiseerd onderzoek bij kinderen waarbij zowel pijnintensiteit als het succesvol plaatsen van het infuus worden vergeleken.

Tabel 2 Overzicht geselecteerde studies

Studie	Populatie	Vergelijking en studieopzet	Eindpunt(en)	Resultaten*
Soltez e.a. 2010 [5]	3-13 jaar n = 200	<i>Vergelijking</i> E-pleister vs. R <i>Studieopzet</i> Enkelblind Gerandomiseerd Inwerktijd: 30 min	<i>Primair</i> Incidentie punctiepijn <i>Secundair</i> Intensiteit punctiepijn Verkleuring van de huid Zichtbaarheid venen Priksucces	Incidentie punctiepijn (n): 46 vs. 12 (P < 0,001) Pijnintensiteitscore (1-3): 1: 24% vs. 10% (P < 0,001) 2: 13% vs. 1% (P < 0,001) 3: 9% vs. 1% (P < 0,001) Verkleuring van de huid: bleek vs. rood (P < 0,001) Score zichtbaarheid venen (1-4): 2; 1-2 vs. 1; 1-2 † Priksucces (aantal waarbij een tweede punctie nodig was): 12 vs. 13†
Sawyer e.a. 2009 [6]	≥ 18 jaar n = 82	<i>Vergelijking</i> Emla-crème vs. R <i>Studieopzet</i> Dubbelblind Gerandomiseerd Gepaard (elke deelnemer is behandeld met R en E; één op de rechter- en één op de linkerarm) Inwerktijd: 10, 20, 30 of 60 min	<i>Primair</i> Intensiteit punctiepijn <i>Secundair</i> Mening deelnemers over: • adequate pijnverlichting • het nogmaals gebruiken van het studieproduct Algehele indruk onderzoekers over: • pijnintensiteit (0 geen pijn tot 3 ernstige pijn) • adequate verdooving van de middelen Frequentie bijwerkingen Evaluatie huidreacties	E-crème vs. R Intensiteit punctiepijn (gemiddelde VAS-score): 10 min: 33 vs. 16 (P < 0,05) 20 min: 22 vs. 15 (P < 0,05) 30 min: 13 vs. 2 (P < 0,001) 60 min: 2 vs. 2 ‡ Mening deelnemers • pijnverlichting ja 10 min: 42% vs. 65% ‡ 20 min: 60% vs. 90% (P < 0,05) 30 min: 64% vs. 95% (P < 0,001) 60 min: 95% vs. 95% ‡ • nogmaals gebruiken ja 10 min: 47% vs. 80% (P < 0,05) 20 min: 70% vs. 95% (P < 0,05) 30 min: 64% vs. 100% (P < 0,05) 60 min: 95% vs. 90% ‡ Onderzoekers, algehele indruk: • pijnintensiteit: 10 min: voordeel R (P < 0,05) 20, 30 en 60 min: geen verschil ‡ • adequate verdooving: 10, 20, 30 en 60 min: geen verschil ‡ Frequentie bijwerkingen twee bijwerkingen: misselijkheid en zwakte Evaluatie huidreacties 20, 30, 60 min: R meer erytheem (P < 0,05) 30, 60 min: E-crème meer bleekheid (P < 0,05)
Wiles e.a. 2010 [7]	≥ 18 jaar n = 20	<i>Vergelijking</i> R vs. tetracaïne-crème vs. E-crème <i>Studieopzet</i> Ongeblindeerd Randomisatie niet beschreven Inwerktijd: E-crème 60 min; R 30 min	Verschil in vasculaire reactiviteit van de huid in de onderarm	E: crème vs. R Twee maten voor vasculaire reactiviteit (<i>blood flow flux en transient hyperaemic response ratio</i>) geven allebei weer dat R significant meer vasculaire reactiviteit geeft dan E-crème

E: Emla; R: Rapydan-pleister; VAS: visueel-analoge schaal.

* Pijnintensiteit: 1 = lichte beweging en/of grimassen; 2 = licht weggijken en/of huilen; 3 = sterke afweer met hele lichaam en/of schreeuwen. Zichtbaarheid van de venen (mediaan; 1e-3e kwartiel): 1 = goed zichtbaar; 2 = matig zichtbaar; 3 = nauwelijks zichtbaar; 4 = niet zichtbaar.

Conclusie auteurs

R is superieur aan E-pleister als anestheticum tijdens punctie van de venen.

De huid kleurde bij E vaker bleek en bij R vaker rood.

Een verschil in zichtbaarheid van de venen en het priksucces kan niet worden aangetoond.

R was effectief als anestheticum, zelfs na een inwerkduur van 10 min, en was beter dan E-crème op elk tijdstip behalve 60 min. R is een belangrijk alternatief voor E-crème als lokaal anestheticum van de huid.

R gaf significant meer vasculaire reactiviteit dan E-crème.

† Niet statistisch getoetst.

‡ Niet significant.

Beoordeling reviewers: pluspunt(en), beperking(en) en conclusie*Pluspunten*

Onderzoek bij kinderen

Beperkingen

R vergeleken met E-pleister

Te korte inwerkduur E-pleister (30 i.p.v. 60 min)

Risico op bias onbekend

Conclusie

Geen voorkeur voor een van beide middelen, aangezien geen adequate inwerkduur voor E is gekozen en het geen vergelijking met de E-crème betreft

Pluspunten

R vergeleken met E crème

Beperkingen

Onderzoek bij volwassenen

Risico op bias onbekend

Te veel secundaire eindpunten

Geen duidelijk omschreven definitie voor 'succesvol plaatsen van het infuus'

Conclusie

Het voordeel van de korte inwerkduur van R geldt hoogstwaarschijnlijk ook voor kinderen

R en E-crème zijn even effectief als adequate inwerktijd wordt gehanteerd

R heeft als nadeel dat het meer erytheem geeft

E-crème geeft significant meer bleekheid van de huid

Pluspunten

R vergeleken met E-crème

Beperkingen

Surrogaateindpunt: succesvol plaatsen van het infuus

Risico op bias onbekend

Conclusie

Deze studie geeft gezien het surrogaateindpunt slechts zeer beperkte onderbouwing om de onderzoeksvraag van deze systematische review te beantwoorden

Literatuur

- Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, Ludington SL, Wollan PC, Poland GA; Vaccine Research Group. Making vaccines more acceptable – methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine*. 2001 mrt 21;19(17-19):2418-27.
- Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, et al. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*. 2012 jul 6;30(32):4807-12.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009 okt;62(10):e1-34.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 okt 18;343:d5928.
- Soltz S, Dittrich K, Teschendorf P, Fuss I, Molter G. Topische Anästhesie vor Venenpunktion bei Kindern. Vergleich eines wärmenden Lidocain-Tetracain- mit einem Lidocain-Prilocain-Pflaster. *Anaesthesist*. 2010 jun;59(6):519-23.
- Sawyer J, Febbraro S, Masud S, Ashburn MA, Campbell JC. Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*. 2009 feb;102(2):210-5.
- Wiles MD, Dobson SA, Moppett IK. The effect of a new topical local anaesthetic delivery system on forearm skin blood flow reactivity. *Anaesthesia*. 2010 feb;65(2):178-83.