

Optimale pijnstilling bij laparoscopische darmchirurgie met focus op intrathecale toediening van morfine

Mark V. Koning ^{a*} en Liesbeth J. Ruijgrok ^b

^a Anesthesioloog-intensivist, Rijnstate, Arnhem.

^b Ziekenhuisapotheker, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

* Correspondentie: MVKoning@rijnstate.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Koning MV, Ruijgrok LJ. Optimale pijnstilling bij laparoscopische darmchirurgie met focus op intrathecale toediening van morfine. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1710.

Kernpunten

- Pijnstilling na laparoscopische darmoperaties is onderwerp van discussie.
- Verschillende methodes zijn mogelijk, zoals epidurale analgesie, systemische toediening van opioïden, al dan niet gecombineerd met een buikwandblokkade of intrathecale toediening van morfine.
- Uit een Nederlands gerandomiseerd vergelijkend onderzoek blijkt dat eenmalige intrathecale toediening van morfine tijdens de operatie leidt tot sneller herstel. Dit kan een bruikbare methode zijn, maar enkele voorzorgsmaatregelen zijn nodig.

Inleiding

Darmoperaties worden regelmatig uitgevoerd, waarbij maligniteit de meest voorkomende indicatie is. Afhankelijk van de locatie van de maligniteit kan er een hemicolectomie, ileocecalresectie, sigmoïdrectie of een rectumamputatie worden uitgevoerd. Om het herstel na darmchirurgie te bevorderen zijn er *enhanced recovery after surgery* (ERAS)-richtlijnen opgesteld [1]. Deze richtlijnen adviseren onder andere het toepassen van een laparoscopische techniek – kijkoperatie – boven een laparotomische – open – procedure, geen darmvoorbereiding met laxantia, snel starten met voeding en mobiliseren na de operatie en een restrictief vochtbeleid rondom de operatie.

Over postoperatieve pijnstilling bestaat controverse, omdat de adviezen bij laparotomische en laparoscopische operaties uiteenlopen. Bij laparotomische operaties wordt epidurale analgesie geadviseerd, maar bij laparoscopische chirurgie is hier weinig bewijs voor. De postoperatieve pijn is ook verschillend; bij laparotomie zijn de eerste dagen ernstig pijnlijk, terwijl bij laparoscopische operaties

ABSTRACT

Optimal analgesia after laparoscopic segmental colon resections with a focus on intrathecal morphine

BACKGROUND

Analgesia after laparoscopic segmental colon resections remains controversial. Epidural analgesia and systemic opioids per patient-controlled analgesia (PCA) are commonly used methods of analgesia in The Netherlands. A promising method of analgesia is intrathecal morphine because its analgesic properties fit the pain after laparoscopic surgery.

METHODS and RESULTS

Recently, a Dutch randomized controlled trial showed an enhanced recovery with intrathecal morphine when compared to an intravenous loading dose and a PCA pump of piritramide. Furthermore, the patients reported lower pain scores in the intrathecal morphine group. Still, the side effects warrant prophylactic measures for pruritus, nausea and vomiting. Late respiratory depression does not occur when a low dose (< 500 µg) is used and no concomitant sedatives are administered. If one adopts this analgesic technique, one should be cautious of the administered concentration since dilution could lead to dosing errors.

alleen de eerste dag ernstig pijnlijk is [2]. Voorsnog is het advies om bij laparoscopische operaties zoveel mogelijk opioïdsparend te werken door co-analgetica (paracetamol of NSAID's) of zenuwblokkades met lokaal anestheticum te gebruiken [1]. Een andere mogelijkheid die tegenwoordig in de belangstelling staat is de toediening van intrathecaal morfine.

In dit artikel beschrijven we de voors en tegens van verschillende methoden van pijnstilling bij laparoscopische darmchirurgie. We gaan in op recente resultaten van een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek met intrathecaal morfine en we beschrijven farmaceutische aandachtspunten met betrekking tot het gebruik van intrathecale toediening van morfine.

Doelen van pijnstilling

Het doel van pijnstilling na laparoscopische darmchirurgie is:

- minimale pijnbeleving door het blokkeren van viscerale en somatische pijnbanen;
- zo min mogelijk systemische opioïden toe te dienen;
- snelle mobilisatie en enterale voeding mogelijk maken;
- mogelijk maken van een restrictief vochtbeleid.

Met het restrictieve vochtbeleid wordt gedoeld op het feit dat epidurale en intrathecale lokale anesthetica hypotensie kunnen veroorzaken door het remmen van de sympathische zenuwvezels. Deze hypotensie wordt vaak behandeld met vochttoediening terwijl dit juist geassocieerd is met ileus en anastomoselekkage [3].

Meerdere methoden van pijnstilling kunnen bovenstaande doelen bereiken, met elk zijn voor- en nadelen. Deze methoden zijn epidurale analgesie, systemische analgesie (eventueel via pomp voor patiëntgecontroleerde pijnbestrijding [PCA]) en intrathecale analgesie met langwerkende opioïden.

Epidurale analgesie

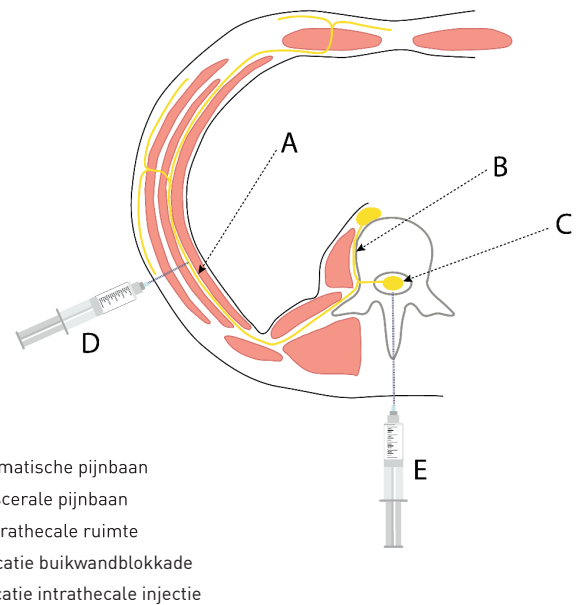
Bij epidurale analgesie wordt een katheter in de epidurale ruimte geplaatst, waarover vaak een combinatie van lokaal anestheticum met een opioïd wordt toegediend. Deze medicatie werkt in op de uitredende zenuwbanen, waardoor er meerdere dermatomen worden verdoofd. Het aantal dermatomen dat verdoofd is, is afhankelijk van het volume van de medicatie. Door deze epidurale analgesie worden zowel de viscerale als de somatische pijnbanen geblokkeerd en zijn er geen systemische opioïden nodig. Zolang de katheter in plaats blijft en de medicatie wordt toegediend, zal er pijnstilling optreden.

Epidurale analgesie wordt bij laparotomische darmchirurgie geadviseerd, omdat er vaak langdurige (drie dagen) ernstige pijn te verwachten is [1]. Aanvankelijk werd deze methode ook voor laparoscopische chirurgie geadviseerd, maar verschillende onderzoeken tonen aan dat de epidurale analgesie bij laparoscopische chirurgie de snelheid van het herstel remt [3]. Twee mogelijke redenen zijn de oorzaak voor het vertraagde herstel bij epidurale analgesie. Het beperkt de mobilisatie, omdat de patiënt rekening moet houden met een spuitenpomp en een urinekatheter bij het mobiliseren. Daarnaast blokkeren de lokale anesthetica in de epidurale ruimte ook de sympathische zenuwbanen, wat leidt tot hypotensie en meer vochttoediening. Een positieve vochtbalans is echter sterk gecorreleerd met het optreden van een postoperatieve ileus, vermoedelijk vanwege interstitieel oedeem in de darmen [4]. De positieve effecten van epidurale analgesie lijken bij laparotomische chirurgie zwaarder te wegen dan de negatieve effecten, maar bij laparoscopische chirurgie is dit niet meer duidelijk en mogelijk zelfs andersom [5].

Systemische toediening van opioïden via PCA-pomp

In de Nederlandse praktijk blijkt de PCA-pomp met intraveneuze opioïden populair te zijn bij laparoscopische darmchirurgie [6]. Het voordeel van de PCA-pomp is dat de opioïden worden getitreerd op de behoefte van de patiënt. De hypothese is dat dit tot minder opioïdgebruik leidt dan het toedienen op vaste tijden. Ook blijven de sympathische zenuwbanen intact, waardoor er minder hypotensie zal

Figuur 1 Schematische afbeelding van de abdominale pijnbanen



optreden en daardoor minder vochttoediening. Daarnaast zijn hier geen invasieve epidurale of intrathecale injecties voor nodig. Het nadeel van de PCA-pomp is de systemische blootstelling aan opioïden en daaraan gerelateerde sufheid en obstipatie. Ook kan de pijnstillende werking beperkt zijn door de dosislimiterende bijwerkingen van de morfine of doordat de patiënt de instructies van de PCA-pomp niet goed begrijpt [7].

Om het gebruik van opioïden zo veel mogelijk te beperken wordt multimodale analgesie geadviseerd. Dat houdt in dat paracetamol en een NSAID als basispijnstilling worden toegediend. Er zijn onderzoeken die het toevoegen van esketamine, intraveneus lidocaïne of gabapentinoïden aan deze basispijnstilling beschrijven met de gedachte het systemische opioïdengebruik verder te beperken. De plaats van deze adjuvantia is nog niet duidelijk. Er zijn observationele studies die het langdurig gebruik van NSAID's associëren met een verhoogde kans op anastomoselekkage, maar in de ERAS-richtlijn worden NSAID's beschouwd als een veilige optie.

Buikwandblokkade

Om de opioïdbehoefte van de patiënt te verminderen, kan infiltratie van de incisies of een buikwandblokkade met een lokaal anestheticum worden toegevoegd aan de systemische toediening van opioïden [8,9]. Buikwandblokkades zijn blokkades van de zenuwen die de buikwand innervieren. Ze worden uitgevoerd door in de flank de perifere zenuwen te blokkeren met lokale anesthetica. Dit zorgt voor een verdoving van de somatische pijnbanen gedurende de werkingsduur van het lokaal anestheticum

(figuur 1). De viscerale pijnbanen en de sympathische zenuwbanen blijven echter intact. Dit is verschillend van neuraxiale technieken (epidurale en intrathecale analgesie), die somatische, viscerale en sympathische zenuwbanen blokkeren.

Bij darmchirurgie worden pijnprikkels door zowel de somatische als door de viscerale pijnbanen voortgeleid, zodat een buikwandblokkade waarschijnlijk geen volledige blokkade geeft. Dit blijkt ook uit een studie bij keizersneden, waar de toegevoegde effectiviteit van een buikwandblokkade niet aan te tonen is als er intrathecale morfine wordt toegediend [10].

Deze blokkades hebben weinig nadelen, anders dan dat het geen volledige pijnstilling geeft. Verder zijn vaak hoge volumes van lokale anesthetica nodig, omdat het succes van de blokkade afhankelijk is van de verspreiding van het lokale anestheticum.

Intrathecale toediening van opioïden

Het intrathecaal (i.t.) toedienen van hydrofiele opioïden is ook een mogelijkheid voor pijnstilling. Het beoogde voordeel is dat een kleine dosering opioïden voor een langdurige analgesie zorgt. Omdat selectief de opioïdreceptor wordt geblokkeerd, zullen alleen de pijnbanen worden geremd. De sympathische en motorische zenuwbanen blijven intact, zodat de patiënt kan bewegen en geen hypotensie kan ontwikkelen. Daarnaast hebben intrathecale hydrofiele opioïden nauwelijks een systemische werking, waardoor de darmmotiliteit niet wordt geremd. Morfine lijkt theoretisch het ideale opioïd voor deze toediening, hier zal in een volgende alinea verder op worden ingegaan. Daar zullen ook de bijwerkingen en andere nadelen worden besproken.

Uit een enquête in 2015 bleek dat deze methode van pijnbestrijding nog nauwelijks in Nederland wordt toegepast, ondanks dat op basis van bovenstaande overwegingen lijkt dat i.t. toediening van morfine de voorkeur geniet bij laparoscopische darmchirurgie [6]. Een beperkt aantal gepubliceerde onderzoeken laat deze voorkeur ook zien, maar deze onderzoeken zijn van beperkte methodologische kwaliteit waardoor het wetenschappelijke bewijs mager blijft [11-13].

In het Maasstad Ziekenhuis hebben we recent een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (RCT) uitgevoerd waarbij PCA met intraveneus morfine werd vergeleken met i.t. morfine. Op deze RCT wordt verderop uitgebreid ingegaan [14]. Andere redenen voor het beperkte gebruik van i.t. morfine in Nederland zijn onbekendheid of vrees voor bijwerkingen. Daarnaast is het gebrek aan beschikbaarheid van lage concentraties morfine een beperking voor het gebruik.

Intrathecale toediening van morfine

De eigenschappen van morfine maken het uitermate geschikt voor intrathecale toediening. Het hydrofiele

karakter zorgt voor een trage diffusie vanuit de intrathecale ruimte en dus een hoge intrathecale beschikbaarheid die langdurig aanhoudt [15]. Zo blijkt een dosering van 300 µg morfine een pijnstillend effect van 20 uur te hebben [11]. Deze 20 uur is passend bij de pijn van een laparoscopische operatie die met name ernstig is op de eerste postoperatieve dag en daarna sterk afneemt [2]. Vandaar dat een hydrofiel opioïd de voorkeur heeft boven een lipofiel opioïd, zoals fentanyl of sufentanil. Daarnaast is er geen sprake van remming van de sympathische zenuwbanen, omdat het enkel de opioïdreceptor activeert.

Een bekende bijwerking van intrathecaal toegediende morfine is een late respiratoire depressie [16-18]. Doordat de liquor een trage opwaartse stroom heeft, wordt de lumbaal toegediende morfine meegenomen naar de hersenen. Hier komt het dan met een relatief hoge concentratie aan bij het respiratoire centrum van de hersenstam, waardoor het dan ademdepressie geeft. Typisch treedt dit effect op 6-11 uur na toediening. Dit effect is echter wel sterk afhankelijk van de dosering en het gelijktijdig gebruik van sedativa [19]. Bij een dosering < 500 µg is dit fenomeen nog nooit beschreven [17].

Om morfine veilig intrathecaal toe te dienen zijn lage concentraties nodig, want de therapeutische breedte ligt tussen de 50 en 300 µg. De commercieel verkrijgbare morfineproducten vereisen een verdunning en een menging met bupivacaïne. Een onopgemerkte doseringsfout kan leiden tot een fatale late respiratoire depressie. Voor ziekenhuizen die deze methode van pijnstilling gaan gebruiken is het daarom belangrijk om, bij voorkeur, beschikking te hebben over een kant-en-klare apotheekbereiding.

Andere bijwerkingen zijn jeuk, misselijkheid en overgeven. Ook deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk, maar komen duidelijk voor bij de therapeutische doseringen (100-300 µg). Profylaxe en behandeling hiervan met dexamethason, 5HT₃-antagonisten en antipsychotica lijken effectief voor de bestrijding van zowel jeuk als misselijkheid en overgeven [20-24]. Het meest effectief zijn naloxon en nalbufine en deze medicatie lijkt zelfs de analgetische werking van het intrathecale morfine niet te remmen [25].

Urineretentie is eveneens een bekende bijwerking van intrathecaal toegediende opioïden [17]. Om dit te voorkomen krijgen patiënten een urinekatheter onder narcose en wordt deze de volgende ochtend verwijderd. Een alternatief voor het plaatsen van een katheter is veelvoudige echografie van de blaas middels een BladderScan en zo nodig katheteriseren.

Een gerandomiseerde studie in de Nederlandse situatie

In een Nederlandse RCT werd i.t. morfine vergeleken met een intraveneuze oplaaddosering tijdens de laparoscopische operatie [14]. Patiënten werden gerandomiseerd tussen een interventiegroep (n = 27) en een controlegroep (n = 29). De interventiegroep kreeg vlak voor de narcose een intrathecale toediening van 12,5 mg bupivacaïne en

300 µg morfine, deze dosering werd met 20% gereduceerd bij patiënten boven de 75 jaar. Om doseringsfouten te voorkomen werd er voor deze trial gebruik gemaakt van een kant-en-klare apotheekbereiding. Direct na de injectie werd de narcose toegediend, zodat de patiënt het effect van het intrathecale block niet zou merken. De controlegroep kreeg een subcutane injectie van lidocaïne 1% in de lumbale regio als *sham*-procedure. Direct hierna werd dezelfde gestandaardiseerde narcose toegediend. De controlegroep kreeg 0,1 mg/kg piritramide toegediend tijdens de narcose. Het postoperatieve traject werd voor beide groepen gelijkgesteld, met 4dd 1000 mg paracetamol, 4dd 1000 mg metamizol en een PCA-piritramide als postoperatieve pijnstilling. Alle patiënten werden volgens de ERAS-richtlijnen behandeld.

Het belangrijkste resultaat bleek dat de patiënten in de interventiegroep eerder 'klaar voor ontslag' waren (mediaan 3 [3-4] dagen ten opzichte van 4 [3-5] dagen, $P = 0,044$). Het bleek dat de meeste patiënten binnen vier dagen klaar voor ontslag waren, terwijl in de controlegroep dag 5 en 6 nog nodig waren voor sommige patiënten (figuur 2). Daarnaast gebruikte de interventiegroep minder opioïden via de PCA (figuur 3) en waren de pijnscores ook lager. De interventiegroep had meer last van pruritus, maar geen van de patiënten vroeg om medicatie hiervoor.

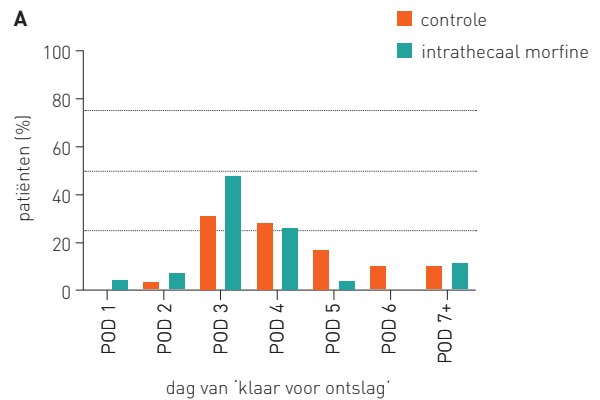
De conclusie werd getrokken dat i.t. morfine tot een betere analgesie en een sneller herstel leidde dan systemische opioïden. Hierdoor is het in het Maasstad Ziekenhuis standaardpraktijk geworden om bij laparoscopische darmoperaties i.t. morfine toe te dienen. Mogelijk dat door de bovengenoemde RCT meerdere ziekenhuizen in Nederland zullen volgen.

Conclusie

Bij laparoscopische darmoperaties zijn verschillende manieren van pijnstilling beschikbaar. Epidurale analgesie lijkt tot goede pijnstilling te leiden, maar zorgt mogelijk voor een verlengde opnameduur. Systemische toediening van opioïden, al dan niet met een buikwandblokkade, is een minder invasief alternatief, maar de pijnstillende werking is beperkt en bijwerkingen zoals obstipatie en sufheid zijn ook een beperkende factor.

Een nog weinig gebruikte methode is de intrathecale toediening van een lage dosering morfine. Deze methode leidt tot betere pijnstilling dan systemische toediening van opioïden via een PCA-pomp. Intrathecale toediening van morfine lijkt te voldoen aan alle eisen voor optimale pijnstilling: patiënten zijn snel pijnvrij, kunnen snel mobiliseren, gebruiken weinig andere opioïden en kunnen op een restrictief vochtbeleid gehouden worden. Wel zijn er bijwerkingen om rekening mee te houden. Daarnaast is deze lage dosering van morfine gevoelig voor fouten, daardoor verdient het de aanbeveling om een lage concentratie morfine beschikbaar te stellen voor klinisch gebruik. ■

Figuur 2 Percentages patiënten 'klaar voor ontslag'



B

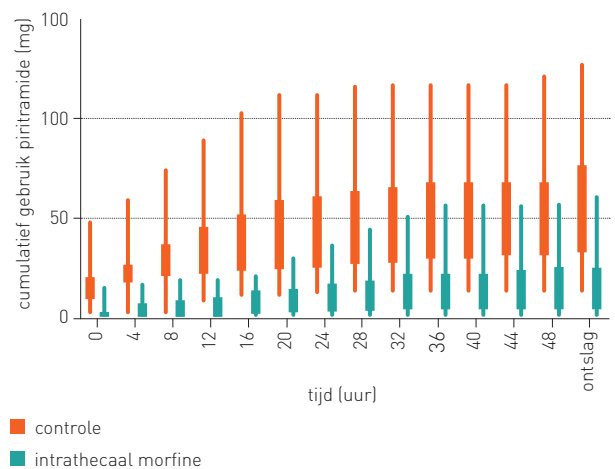
	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6	POD 7+
controle (%)	0	3	34	62	79	89	100
Intrathecaal morfine (%)	4	11	59	85	89	89	100

A: Het percentage patiënten dat 'klaar is voor ontslag' uitgesplitst per postoperatieve dag. Bij de interventiegroep zijn de meeste patiënten 'klaar voor ontslag' op dag 3 en 4, terwijl in de controlegroep sommige patiënten ook dag 5 en 6 nodig hebben.

B: De cumulatieve percentages van patiënten 'klaar voor ontslag' uitgesplitst per postoperatieve dag.

POD: postoperatieve dag.

Figuur 3 Het cumulatieve gebruik van piritramide per vier uur



De brede balk is de interkwartielafstand (25 tot 75%). De uiterste waarden zijn de minimale en maximale metingen.