

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28397> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gulik, Laura van

Title: Acute and chronic pain after cardiac surgery

Issue Date: 2014-09-02

Samenvatting (Synopsis in Dutch)

Ook in de huidige tijd ervaren veel intensive care patiënten pijn ten gevolge van een operatie, onderliggende ziekte of een letsel, immobiliteit, medische interventies of al bestaande (chronische) pijn. Slechts enkele studies hebben specifiek het pijnmanagement op de ICU onderzocht, en concludeerden dat het implementeren van systematisch scoren van pijn leidde tot lagere pijnscores, kortere beademingsduur, kortere opname op de ICU en minder infecties [1, 2].

Pijnmanagement op de ICU wordt bemoeilijkt omdat de patiënten verschillende ziektebeelden hebben, verschillende medische achtergronden, en vaak niet in staat zijn om zelf hun pijn te rapporteren. Zelfrapportage wordt echter beschouwd wordt als de gouden standaard voor het meten van pijn [3]. De studies in dit proefschrift beschrijven patiënten in de direct operatieve fase na hartchirurgie, aangezien zij een relatief homogene groep vormen en de meesten toch – na het staken van de sedatie – zelf pijnscores kunnen aangeven. Daarnaast werd het optreden van chronische pijn na hartoperaties geëvalueerd, aangezien pijn in de acute postoperatieve een risicofactor hiervoor zou zijn [4-6]. Chronische pijn na hartchirurgie wordt in eerdere studies beschreven bij 11-56% van de patiënten [6-10].

Acute en procedurele pijn op de ICU

In nationale (Nederlandse Vereniging voor Intensive Care) [1] en internationale (Society of Critical Care Medicine) [2] richtlijnen wordt het systematisch evalueren en behandelen van pijn aangeraden. Hoe dit geïmplementeerd moet worden, wordt echter niet nader toegelicht. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de introductie en implementatie van een pijnmanagementprogramma voor pijn in rust bij patiënten op de ICU na hartchirurgie. Het programma bestond uit onderwijs op het gebied van pijn en pijnbestrijding aan dokters en verpleegkundigen, het regelmatig meten en registreren van pijnscores en het optimaliseren van het pijnprotocol. Meer morfine werd toegediend in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep, zonder toename van complicaties. Hiermee werd aangetoond dat morfine een adequaat analgeticum is voor het behandelen en voorkomen van pijn in rust bij patiënten op de ICU na hartchirurgie. Het nieuw ingevoerde pijnprotocol resulteerde in een vermindering van het percentage onacceptabele pijnscores – van 41% naar 23% – met een odds ratio van 2,5 voor onacceptabel ernstige pijn ($\text{NRS} \geq 4$) in de controlegroep. Bij deze studie kan opgemerkt worden dat de patiënten in de controlegroep pijnscores rapporteerden op een moment dat zij in rust waren. De patiënten in de interventiegroep werd gevraagd pijnscores te geven op vaste tijdstippen. De verpleegkundigen werden via het patiënt data management systeem (PDMS) hieraan herinnerd, ongeacht of er op dat moment een interventie plaatsvond. Verder waren verpleegkundigen in de interventiefase getraind om alert te zijn op hoge pijnscores en was het hen toegestaan om op elk gewenst moment, naast de geplande tijdstippen, een pijnscore af te nemen en te registreren. Dit kan er toe geleid hebben dat juist in de interventiegroep vaker hogere pijnscores genoteerd werden. Het is daarom heel goed mogelijk dat de werkelijke reductie van de hoeveelheid hoge pijnscores door de introductie van het nieuwe pijnprotocol is onderschat.

Na de implementatie van het nieuwe pijnprotocol betrof de incidentie van het aantal gevallen van onacceptabele pijn in rust nog steeds 23% van alle metingen. Bovendien

had 46% van de patiënten ten minste één keer een te hoge pijnscore. Aangezien deze hoge pijnscores mogelijk werden gevonden tijdens een pijnlijke medische/verpleegkundige procedure, concentreerden we ons hierna op het optimaliseren van de behandeling van acute pijn bij pijnlijke handelingen.

In **Hoofdstuk 4** wordt een gerandomiseerd onderzoek beschreven waarin patiënten 2,5 of 7,5 mg morfine kregen toegediend een half uur voor potentieel pijnlijke handelingen, dat wil zeggen omdraaien in bed of het verwijderen van een drain uit de borstkas. Alle 117 patiënten werden behandeld volgens het eerder geïmplementeerde pijnprotocol voor pijn in rust. De gemiddelde pijnscores tijdens draaien in bed en/of het verwijderen van thoraxdrains waren, met een gemiddelde NRS van respectievelijk 2,6 [95%CI 2,0-3,2] versus 2,7 [2,0-3,4] in de 2,5 mg en de 7,5 mg morfinegroep ($p=0,86$), veel lager dan in eerder gepubliceerde studies [3, 4], waarin gemiddelde NRS-scores van respectievelijk 5 en 7 werden gemeld. Ook de pijnscores in rust waren veel lager dan in andere studies – met een incidentie van NRS ≥ 4 van 16% voor het toedienen van studiemedicatie en van 7% 5 minuten voor de procedure (zonder verschillen tussen de beide morfinegroepen). Patiënten met betere pijnbestrijding in rust, rapporteerden minder pijn tijdens een potentiële pijnlijke procedure. Desondanks ervoer nog 25% van de patiënten onacceptabele pijn (NRS ≥ 4) tijdens de handeling. Ondanks randomisatie bleken patiënten uit de groep die 7,5 mg kregen significant ouder te zijn en hadden ze een hogere EURO-score dan patiënten die 2,5 mg kregen toegediend. In een eerder gepubliceerde studie werd aangetoond dat oudere chirurgische patiënten lagere doses analgetica nodig hadden dan jongere patiënten [5]. In overeenstemming daarmee bleek dat gelijke pijnscores in rust konden worden bereikt met een lagere hoeveelheid continue infusie van morfine in de groep patiënten die gerandomiseerd waren voor toediening van 7,5 mg morfine. De additionele toediening van 7,5 mg morfine ter preventie van procedurele pijn kan daarom een betere analgetische werking hebben gehad bij deze groep. Misschien was het beter geweest om niet alleen voor pijn in rust, maar ook voor procedurele pijn de morfinedoseringen te individualiseren, met inachtneming van eerdere morfinebehoefte en leeftijd. Daarnaast was morfine wellicht niet het optimale analgeticum. Wij hebben voor morfine gekozen omdat deze patiënten al continu intraveneus morfine kregen en bovendien de verpleegkundigen op postoperatieve verpleegafdelingen vertrouwd waren met de toediening van morfine voor het verwijderen van thoraxdrains. De relatieve lange tijd tot het maximale effect van morfine (mogelijk meer dan een half uur) vereist een goede planning van het moment van uitvoering van de procedure. Dit kan lastig zijn op een ICU. De mediane tijd tussen toediening van de morfine en uitvoering van de procedure bedroeg in onze studie 31 minuten [interquartile range 26-35]. Opiaten met een kortere tijd tot het maximale effect, zoals fentanyl, sufentanil of alfentanil, zouden daarom wellicht de voorkeur genieten boven morfine bij pijnlijke procedures.

Een belangrijke vraag blijft daarom: wat is de ideale behandeling voor procedurele pijn in de context van een pijnprotocol voor pijn in rust? Van zowel systemisch (morfine, fentanyl, sufentanil, remifentanil en ketorolac) [6-9] als lokaal (valdecobix, bupivacaine) [6, 10, 11] toegediende medicatie is een preventieve analgetische werking aangetoond rondom het verwijderen van thoraxdrains na hartchirurgie. Er is nog nauwelijks onderzoek gedaan naar pijn rondom andere veel voorkomende

procedures op de ICU, zoals tracheaal uitzuigen, draaien in bed en wondverzorging. Daarom is het belangrijk dat er studies gedaan worden die analgetica zoals fentanyl, sufentanil en alfentanil vergelijken bij pijnlijke procedures bij patiënten op de ICU. Ook zou de gecombineerde werking van een analgeticum met een anxiolyticum – bijvoorbeeld een kortwerkende benzodiazepine – onderzocht kunnen worden. Het afnemen van pijnscores tijdens potentieel pijnlijke procedures wordt in internationale richtlijnen aangeraden [2]. Echter, diverse studies hebben laten zien dat dit daadwerkelijk wordt uitgevoerd in slechts minder dan 25% van de gevallen [12, 13]. Intensive care units zouden er daarom goed aan doen hun medewerkers beter te scholen met betrekking tot alle aspecten van pijnmanagement. Daarbij dient een goed pijnprotocol betrekking te hebben op zowel pijn in rust als procedurele pijn.

De opzet van de studie beschreven in Hoofdstuk 4 stelde ons in de gelegenheid om mogelijke objectieve meetmethoden van procedurele pijn te onderzoeken. Hiervoor werden in de deelstudie beschreven in **Hoofdstuk 5** plasmaspiegels van cortisol, adrenaline en noradrenaline gemeten voor en direct na een potentieel pijnlijke procedure bij 59 willekeurig selecteerde patiënten. Onacceptabele pijnscores (NRS ≥ 4) werden gerapporteerd door 7 (12%), 26 (44%) en 9 (15%) patiënten respectievelijk voor, tijdens en direct na de procedure. Onacceptabele pijn was echter niet gecorreleerd met significante veranderingen in de plasmaspiegels van de stresshormonen. We veronderstellen dat binnen 24 uur na hartchirurgie, de gecombineerde effecten van weefselschade, chirurgische stress, hypothermie tijdens de operatie en het perioperatief gebruik van steroïden interfereren met de invloed van postoperatieve pijn en de spiegels van stresshormonen. Daarnaast kan het interval tussen de metingen te kort zijn geweest om verschillen in cortisolspiegels te kunnen meten. Echter, gezien het feit dat deze patiënten een goede afspiegeling vormen van de patiënten die na hartchirurgie op onze ICU worden verpleegd, concludeerden we dat cortisol, adrenaline en noradrenaline spiegels niet kunnen worden gebruikt als objectieve parameters van procedurele pijn in deze patiëntengroep.

In **Hoofdstuk 6** evalueerden we in hoeverre verpleegkundigen zich houden aan het pijnprotocol voor pijn in rust met betrekking tot de toediening van analgetica, het aantal en de timing van het afnemen van pijnscores, en de acties ondernomen naar aanleiding van onacceptabele hoge pijnscores (NRS ≥ 4) dan wel lage pijnscores (NRS ≤ 1). Via het PDMS werden de verpleegkundigen herinnerd aan het toedienen van paracetamol en continue morfine–infusen, maar ook aan het afnemen van pijnscores drie keer per dag. Daarnaast bevatte het pijnprotocol een stroomdiagram voor het herhalen van pijnscores na onacceptabel hoge pijnscores en eventuele aanpassing van continue medicatie naar aanleiding van pijnscores. In het algemeen werd pijn adequaat behandeld, wat blijkt uit het feit dat 90% van de pijnscores acceptabel waren (NRS < 4) en dat in 99% van de gevallen men zich hield aan de voorgeschreven analgetica en de geplande pijnscores. Niet-automatische onderdelen van het protocol, zoals het aanpassen van de continu toegediende morfine aan pijnscores (hoog en laag) en het opnieuw afnemen van een pijnscore vlak na een onacceptabel hoge pijnscore, werden slecht uitgevoerd. Na 30% van de onacceptabel hoge pijnscores werd noch een medicamenteuze handeling noch een nieuwe pijnscore uitgevoerd. In 273 van de 303 gevallen (90%) waarin de morfinedosis verlaagd had moeten worden, werd dit niet gedaan.

In het algemeen werden geen redenen gegeven voor het afwijken van het protocol. Het verdient aanbeveling dat de redenen voor het afwijken van een protocol worden geregistreerd, omdat dit inzicht kan opleveren voor mogelijke verbetering van het pijnprotocol. Een andere aanbeveling is dat verpleegkundigen er via het PDMS aan worden herinnerd om een nieuwe meting te doen na hoge pijnscores. Een intelligenter PDMS doet suggesties voor pijnbestrijding via een stroomdiagram bij hoge pijnscores en geeft aanwijzingen voor het afbouwen van analgetica bij lagere pijnscores. Dit zou de pijnmanagement verder kunnen verbeteren, juist bij diegenen die dat het hardste nodig hebben.

Chronische pijn

Chronische thoracale pijn één jaar na een hartoperatie bleek een belangrijk probleem. Bij meer dan een derde van de patiënten die werden bestudeerd in hoofdstuk 3 was er sprake van chronisch thoracale pijnklachten een jaar na hun operatie (**Hoofdstuk 7**). Alle 146 patiënten die waren opgenomen op de ICU na hartchirurgie via sternotomie, werden tijdens de eerste 7 postoperatieve dagen gevolgd, waarbij pijnscores werden geregistreerd. Eén jaar na de operatie kregen ze een enquête toegestuurd, waarin gevraagd werd naar chronische thoracale klachten ten gevolge van de operatie. Van de 120 respondenten gaven 42 (35%) chronische thoracale pijnklachten aan, van wie bij 35 een NRS ≥ 4 was ervaren in de twee voorafgaande weken. Patiënten met chronische pijnklachten ondervonden significant meer slaapproblemen en gebruikten significant meer analgetica dan patiënten zonder chronische pijn. Een spoedoperatie, een spoed-resternotomie, onacceptabele pijn (NRS ≥ 4) op de derde dag na chirurgie en van het vrouwelijk geslacht zijn bleken onafhankelijke voorspellers te zijn van chronische thoracale pijn.

In de studie beschreven in **Hoofdstuk 8** werden 120 patiënten gevolgd die participeerden in de gerandomiseerde studie naar procedurele pijn in Hoofdstuk 4. Van de 90 respondenten gaf 20% aan chronische thoracale pijn te ervaren één jaar na de operatie. Een BMI hoger dan 28, leeftijd onder de 69 jaar en het toedienen van remifentanil tijdens de hartoperatie waren onafhankelijk voorspellers van chronische thoracale pijn. Onverwacht bleek het gebruik van remifentanil tijdens hartchirurgie sterk geassocieerd te zijn met chronische thoracale pijn, op een dosis-gerelateerde manier. Zover ons bekend, is chronische thoracale pijn tot nu toe niet in verband gebracht met het gebruik van remifentanil tijdens hartchirurgie via sternotomie. Slechts één studie beschreef een relatie tussen chronische pijn na een operatie en het intraoperatieve gebruik van remifentanil [14], maar dit betrof longchirurgie via anterolaterale of posterolaterale thoracotomie. Er is meer literatuur beschikbaar over remifentanil in relatie tot de ervaring van pijn en de behoefte aan opiaten direct na een operatie. Intraoperatief gebruik van remifentanil was geassocieerd met hyperalgesie en acute opiaat intolerantie in de directe postoperatieve periode na ingrijpende abdominale chirurgie [15]. De bevindingen van de beschreven studies en onze eigen studie wijzen er op dat verder onderzoek nodig is naar de relatie van remifentanil en acute en chronische pijn na een hartoperatie. Remifentanil wordt steeds meer gebruikt tijdens anesthesie voor een hartoperatie, en het zou zeker de moeite waard zijn aan te tonen of het gebruik van remifentanil inderdaad van invloed is op het ontwikkelen van chronische pijn.

In de **Hoofdstuk 9** worden de bevindingen van de studies in de voorgaande hoofdstukken besproken. Daaruit volgt onder andere dat de opzet van toekomstige studies naar chronische pijn na chirurgie zoveel mogelijk gelijk zou moeten zijn, zoals voorgesteld door Kehlet en Rathmell [16]. Als dit het geval is kunnen ze onderling beter worden vergeleken en kunnen de resultaten beter worden geïnterpreteerd. Eén van hun suggesties is om per type operatie prospectieve studies uit te voeren waarin pijn-gerelateerde functionele beperkingen worden geëvalueerd. De “ideale” studie naar chronische pijn na een operatie moet tenminste ingaan op de mogelijke invloed van preoperatieve factoren zoals een voorgeschiedenis van chronische pijn, neurofysiologische en psychologische Ausgangssituatie; intra-operatieve details van bijvoorbeeld de incisie, en de behandeling van zenuwen en spieren; vroeg-postoperatieve elementen, zoals intensiteit en karakter van pijn en neurofysiologische evaluatie; en laat-postoperatieve elementen, zoals intensiteit en karakter van pijn, psychologische gevolgen en neurofysiologische evaluatie. Gezien onze bevindingen in Hoofdstuk 8, raden we aan dat ook alle perioperatief toegediende medicatie en narcosemiddelen worden geanalyseerd.

Een goede aanbeveling zou zijn om chronische pijn eerder na de operatie te evalueren, bijvoorbeeld na elke 3 maanden, zodat het verloop beter in kaart kan worden gebracht, alsmede de mogelijkheden om vroegtijdig te kunnen interveniëren. In ieder geval zou chronische pijn na hartchirurgie meer aandacht moeten krijgen in het gehele perioperatieve traject. Patiënten die een hoger risico hebben op het ontwikkelen van chronische pijn, zoals jongeren, vrouwen en personen met een hogere BMI zouden vooraf als zodanig herkend moeten worden. Klinisch onderzoek naar de preventie en behandeling van chronische pijn is nodig, te beginnen bij deze patiënten met een hoog risico. De rol van analgetica, in het bijzonder remifentanyl, tijdens de operatie moet onderzocht worden via gerandomiseerde onderzoeken. Een gerandomiseerde klinische trial naar remifentanyl versus fentanyl tijdens hartchirurgie is inmiddels gestart in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein (EudraCT nummer 2013-000201-23). Bovendien moet pijn beter geobserveerd worden na ontslag van de ICU, aangezien mobilisatie op de verpleegafdeling zonder adequate analgesie en vroegtijdig afbouwen van analgetica kunnen bijdragen aan toename van pijnklachten. Ook na ontslag uit het ziekenhuis kan verdere aandacht voor pijnklachten van de patiënt wellicht bijdragen aan een verbetering van het pijnmanagement. Een goede samenwerking tussen anesthesiologen, intensivisten, cardiochirurgen, cardiologen en ziekenhuisapothekers is hierbij essentieel.

References

1. JJ Spijkstra, J Horn, SEMJ Gielen-Wijffels, D Burger, B van den Berg, and F. Snellen, *Herziene richtlijn analgesie en sedatie voor volwassen patiënten op de intensive care*. 2013.
2. Barr, J., G.L. Fraser, K. Puntillo, E.W. Ely, C. Gelinas, J.F. Dasta, J.E. Davidson, J.W. Devlin, J.P. Kress, A.M. Joffe, D.B. Coursin, D.L. Herr, A. Tung, B.R. Robinson, D.K. Fontaine, M.A. Ramsay, R.R. Riker, C.N. Sessler, B. Pun, Y. Skrobik, and R. Jaeschke, *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2013. 41(1): p. 263-306.
3. Siffleet, J., J. Young, S. Nikolett, and T. Shaw, *Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit*. *J Clin Nurs*, 2007. 16(11): p. 2142-8.
4. Puntillo, K.A., C. White, A.B. Morris, S.T. Perdue, J. Stanik-Hutt, C.L. Thompson, and L.R. Wild, *Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II*. *Am J Crit Care*, 2001. 10(4): p. 238-51.
5. Gagliese, L. and J. Katz, *Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients*. *Pain*, 2003. 103(1-2): p. 11-20.
6. Akrofi, M., S. Miller, S. Colfar, P.R. Corry, B.M. Fabri, M.D. Pullan, G.N. Russell, and M.A. Fox, *A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients*. *Anesth Analg*, 2005. 100(1): p. 205-9.
7. Joshi, V.S., S. Chauhan, U. Kiran, A.K. Bisoi, and P.M. Kapoor, *Comparison of analgesic efficacy of fentanyl and sufentanil for chest tube removal after cardiac surgery*. *Ann Card Anaesth*, 2007. 10(1): p. 42-5.
8. Casey, E., A. Lane, D. Kuriakose, S. McGeary, N. Hayes, D. Phelan, and D. Buggy, *Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients*. *Intensive Care Med*, 2010. 36(8): p. 1380-5.
9. Gelinas, C., M. Fortier, C. Viens, L. Fillion, and K. Puntillo, *Pain assessment and management in critically ill intubated patients: a retrospective study*. *Am J Crit Care*, 2004. 13(2): p. 126-35.
10. Singh, M. and R. Gopinath, *Topical analgesia for chest tube removal in cardiac patients*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. 19(6): p. 719-22.
11. Puntillo, K.A., *Effects of interpleural bupivacaine on pleural chest tube removal pain: a randomized controlled trial*. *Am J Crit Care*, 1996. 5(2): p. 102-8.
12. Puntillo, K.A., L.R. Wild, A.B. Morris, J. Stanik-Hutt, C.L. Thompson, and C. White, *Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures*. *Am J Crit Care*, 2002. 11(5): p. 415-29; quiz 430-1.
13. Payen, J.F., G. Chanques, J. Mantz, C. Hercule, I. Auriant, J.L. Leguillou, M. Binhas, C. Genty, C. Rolland, and J.L. Bosson, *Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study*. *Anesthesiology*, 2007. 106(4): p. 687-95; quiz 891-2.
14. Salengros, J.C., I. Huybrechts, A. Ducart, D. Faraoni, C. Marsala, L. Barvais, M. Cappello, and E. Engelman, *Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. 24(4): p. 608-16.

15. Joly, V., P. Richebe, B. Guignard, D. Fletcher, P. Maurette, D.I. Sessler, and M. Chauvin, Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005. 103(1): p. 147-55.
16. Kehlet, H. and J.P. Rathmell, Persistent postsurgical pain: the path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology*, 2010. 112(3): p. 514-5.