



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Epidural anaesthesia with levobupivacaine and ropivacaine : effects of age on the pharmacokinetics, neural blockade and haemodynamics

Simon, M.J.G.

Citation

Simon, M. J. G. (2006, May 11). *Epidural anaesthesia with levobupivacaine and ropivacaine : effects of age on the pharmacokinetics, neural blockade and haemodynamics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4384>

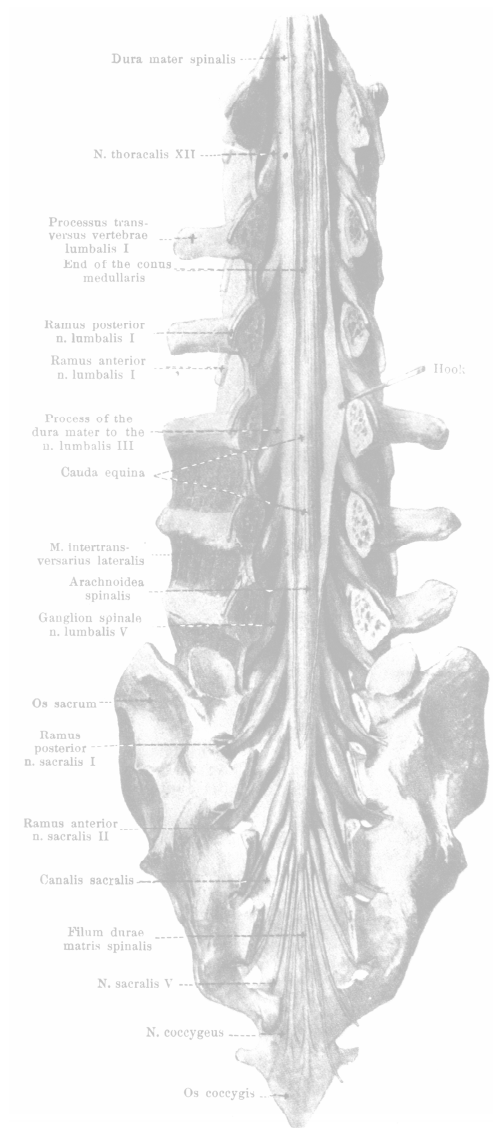
Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

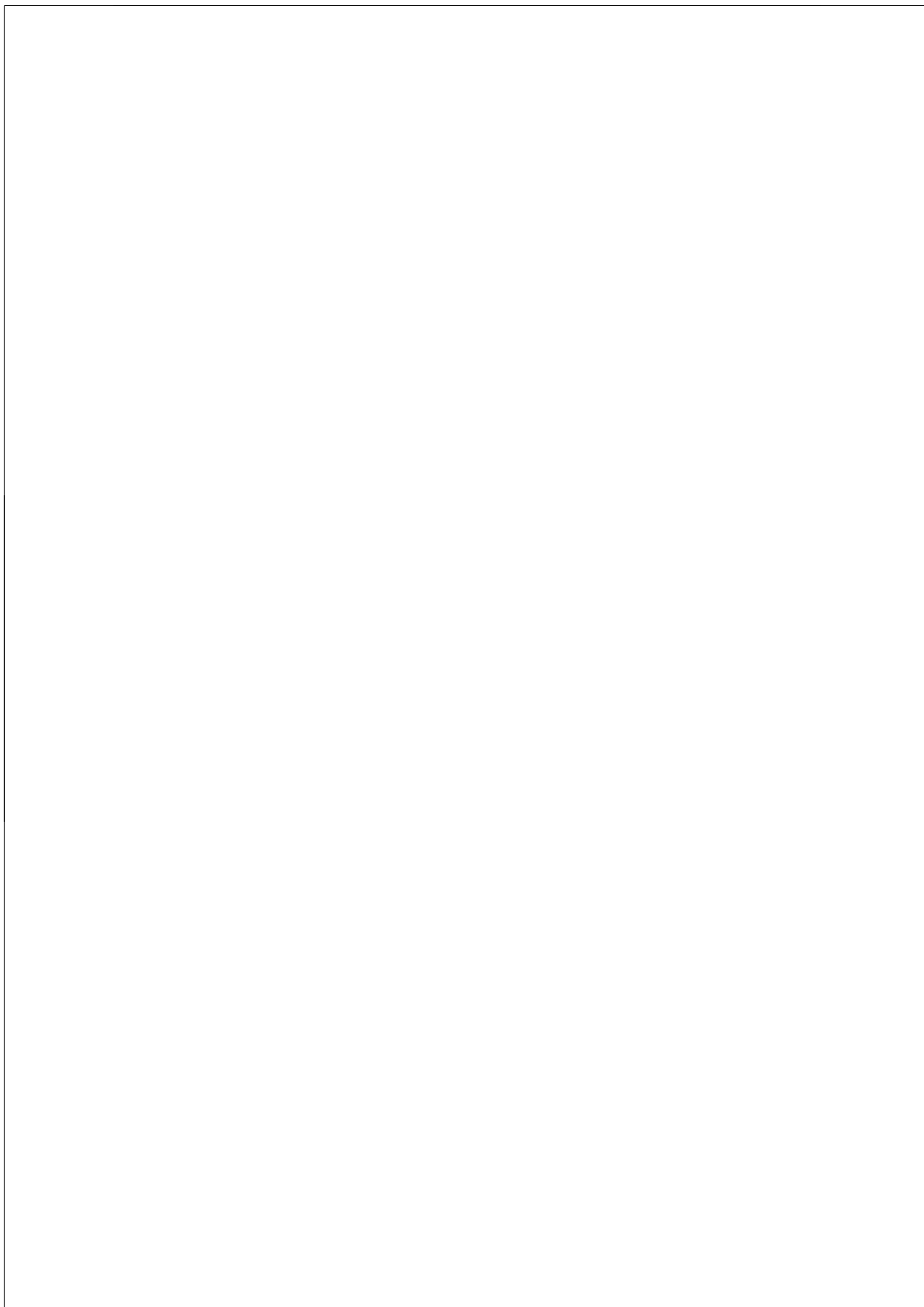
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4384>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Section V



Summary



CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

Section I: Introduction and aims of the studies

Introduction

Epidural neural blockade is the ultimate result of the processes that take place after the administration of a local anaesthetic in the epidural space until the uptake in neural tissue. In the introduction section (Chapter 1-5) of this thesis these processes and factors (with age as the most important one) possibly influencing the pharmacokinetics, neural blockade and haemodynamic changes after epidural anaesthesia are described. New enantiomeric pure local anaesthetic agents are used in the studies. Therefore, some issues about enantiomers and chirality are reviewed.

Chapter 1 reviews the anatomy and the physiology of the epidural space. Local anaesthetics act by inhibiting the generation and propagation of the action potential in the axon (Chapter 2). After administration two processes occur simultaneously, *i.e.*, local drug distribution and systemic absorption and disposition. These processes are described in detail in Chapter 2. However, the local drug distribution is difficult to assess, because for technical reasons these measurements of concentrations in tissue and fluids are difficult to accomplish. Therefore, the main focus will be on the systemic absorption and disposition after epidural administration.

Except for lidocaine, all amide-type local anaesthetics are racemic mixtures, containing equal amounts of the R- and S-enantiomer. In Chapter 3 the influence of chirality on the pharmacokinetics, the neural blockade and the vasoactive properties are discussed. In contrast to racemic bupivacaine, the recently introduced local anaesthetics levobupivacaine and ropivacaine contain only the S(–)-enantiomer. Their biological behaviour, in terms of pharmacokinetics and clinical characteristics, may differ from the racemic mixture and/or the R(+)-enantiomer. Chapter 3 shortly reviews these novel local anaesthetics with regard to their pharmacokinetics, clinical efficacy, vasoactivity and systemic toxicity.

Epidural administration of a local anaesthetic does not only result in blockade of sensory and motor nerve fibres, but also in sympathetic preganglionic denervation (Chapter 4). This sympathetic blockade may lead to cardiovascular side-effects. After spinal anaesthesia, the incidence of hypotension and bradycardia has been shown to be increased in elderly patients, but this has been less studied after epidural anaesthesia.

Since the elderly population in the Western World continues to grow, we may expect a growth in the number of elderly patients (Chapter 5). Epidural anaesthesia is frequently applied to elderly patients, as a part of an anaesthetic regimen. However, increasing age is

related to anatomical and physiological changes that may influence the pharmacokinetics of local anaesthetics and the sensory and motor blockade after epidural administration of local anaesthetics. The response to sympathetic blockade after central neuraxis blockade may be altered in elderly people. The influence of age on the pharmacokinetics, as well as on neural and sympathetic blockade after epidural administration of local anaesthetics are described in detail in Chapter 5.

Aims of the studies

The aims of the studies were to derive the pharmacokinetics, in particular the absorption kinetics, of the novel local anaesthetics levobupivacaine and ropivacaine after epidural administration. Furthermore, the influence of age on both the pharmacokinetics and the clinical course after epidural administration were investigated. In addition, we have been studying the influence of age on the haemodynamic effects of epidural anaesthesia. Finally, a population PK/PD model of epidural anaesthesia was developed that took into account absorption kinetics and available covariates. It described the duration of sensory blockade at all spinal segments, as well as the interindividual variability of the blockade across patients.

Section II: Clinical effects and pharmacokinetics

Clinical effects

In the studies, described in Chapter 9 and 11, the influence of age on the sensory and motor blockade was investigated after epidural administration of levobupivacaine and ropivacaine, respectively. Maximum levels of analgesia were highest in the two oldest groups of patients compared to the youngest patients in the levobupivacaine study, and highest in the oldest group of patients compared to their younger counterparts in the ropivacaine study. Other clinical important parameters of sensory blockade, such as onset and duration of analgesia, were not significantly different between age groups in both studies. For ropivacaine, but not for levobupivacaine, the maximum degree (*i.e.*, the level of intensity) of motor blockade, was more pronounced in the elderly, compared to the youngest patients. Other parameters, like the onset and duration of motor blockade, did not differ between age groups.

The effect of age on the clinical course after epidural administration of bupivacaine has been investigated in earlier studies.^{1,2} The results of these studies and those of the investigations, presented in Chapter 9 and 11, are summarised in Table 1. All studies

showed that the highest level of analgesia increased with increasing age. Studies, described in this thesis, did not confirm an earlier observation for bupivacaine that the time to maximum caudad spread decreases with increasing age. The intensity of the motor blockade, scored on a modified Bromage scale, increased with advancing age for bupivacaine and ropivacaine, but not for levobupivacaine. Time to total regression of sensory blockade, as well as of motor blockade, were not influenced by age.

Table 1. Effects of age on the neural blockade after epidural anaesthesia with three different long-acting local anaesthetics.

	Bupivacaine *	Levobupivacaine[†]	Ropivacaine[†]
Analgesia			
Time to max. caudad spread	↓	=	=
Time to max. cranial spread	=	=	=
Highest level of analgesia	↑	↑	↑
Two-segment regression	=	=	↑
Time to total recovery	=	=	=
Motor blockade			
Onset motor block	↓	=	=
Max. degree of motor block	↑	=	↑
Time to total recovery	=	=	=

* Veering B.T, *et al. Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84; [†] this thesis (Chapter 9 and 11).

Pharmacokinetics

Detailed information about both systemic absorption and systemic disposition is important with regard to the duration of neural blockade and the risk of systemic toxicity. The pharmacokinetics of levobupivacaine (Chapter 7-9) and ropivacaine (Chapter 10) have been obtained using a stable-isotope method. A prerequisite to use this method is that the pharmacokinetic properties of the local anaesthetic are not altered after labelling with a stable isotope (in this studies: deuterium- or $^2\text{H}_3$ -). The bioequivalence of levobupivacaine and its deuterium-labelled analogue was confirmed (Chapter 7). The pharmacokinetic equivalence of ropivacaine and its deuterium-labelled counterpart has been established previously.³ The main focus of this research was on the absorption kinetics.

Absorption kinetics

In the studies, described in this thesis, the absorption kinetics of levobupivacaine (Chapter 8 and 9) and ropivacaine (Chapter 10) were determined. Levobupivacaine and ropivacaine showed a distinct bi-phasic absorption pattern with a rapid initial phase and a much slower secondary phase.

The absorption patterns of levobupivacaine and ropivacaine were compared to those of lidocaine⁴ and bupivacaine, obtained in earlier studies.^{2,4} It appeared that the uptake from the epidural space into the systemic circulation of all amide-type local anaesthetics occurs by a bi-phasic process.

The fraction absorbed during the initial absorption process (F_1) for levobupivacaine (Chapter 8 and 9) was lower than the fraction absorbed obtained for racemic bupivacaine in earlier studies (Table 2).^{2,4} This may be attributed to the greater vasoconstrictive action of levo-bupivacaine, influencing the epidural blood flow. Ropivacaine (Chapter 10) showed a F_1 that was similar to that obtained for bupivacaine. It may be that the vasoactive action of this local anaesthetic agent on the absorption is counteracted by a decreased local tissue distribution due to the lower lipid-solubility of ropivacaine. Compared to other long-acting local anaesthetics, like bupivacaine and levobupivacaine, $t_{1/2,a1}$ of ropivacaine was longer, which may be attributed to the vasoconstrictive action of ropivacaine that possibly delays the initial absorption.

Table 2. Absorption kinetics of several amide-type local anaesthetics, determined by investigators from our institution under similar conditions, using the stable-isotope method.

	Lidocaine* (n = 6)	Bupivacaine* [†] (n = 25)	Levo- bupivacaine [‡] (n = 42)	Ropivacaine [‡] (n = 24)
Fast absorption process				
Fraction absorbed: F_1	0.38 ± 0.12	0.29 ± 0.08	0.21 ± 0.06	0.27 ± 0.08
Half-life: $t_{1/2,a1}$ (min)	9.3 ± 3.8	8.1 ± 3.9	6.6 ± 2.9	10.7 ± 5.2
Slow absorption process				
Fraction absorbed: F_2	0.58 ± 0.07	0.67 ± 0.11	0.83 ± 0.13	0.77 ± 0.12
Half-life: $t_{1/2,a2}$ (min)	82 ± 19	335 ± 97	426 ± 135	248 ± 64

* Burm A.G.L., *et al. Clin Pharmacokinet* 1987; **13**: 191-203; [†] Veering B.T., *et al. Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84; [‡] this thesis (Chapter 8-10).

The initial absorption parameters decreased with increasing age for epidurally administered levobupivacaine (F_1 , $t_{1/2,a1}$; Chapter 9) and ropivacaine (F_1 ; Chapter 10). A previous study on bupivacaine did not find an age-related change in initial absorption kinetics.² Table 3 summarises the effects of age on the absorption parameters of the three abovementioned local anaesthetics. The observed age-related changes in initial absorption parameters of levobupivacaine and ropivacaine did not cause a decrease in peak plasma concentrations between age groups (Table 4).

The influence of age on the initial absorption parameters may be explained by differences in local distribution or changes in epidural blood flow between younger and older patients.

Table 3. Effects of age on the absorption kinetics after epidural anaesthesia with three different long-acting local anaesthetics.

	Bupivacaine*	Levobupivacaine†	Ropivacaine†
Fast absorption process			
Fraction absorbed: F_1	=	↓	↓
Half-life: $t_{1/2,a1}$ (min)	=	↓	=
Slow absorption process			
Fraction absorbed: F_2	=	=	=
Half-life: $t_{1/2,a2}$ (min)	=	=	=
Systemic availability: F	=	=	=
Mean absorption time: MAT (min)	=	=	=

* Veering B.T, *et al. Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84; † this thesis (Chapter 9 and 10).

Peak plasma concentrations and disposition kinetics

Peak plasma concentrations were determined after epidural administration (Chapter 8-10). The systemic disposition kinetics were determined after intravenous infusion of unlabelled and deuterium-labelled levobupivacaine in volunteers (Chapter 7). In addition, these parameters were derived from in surgical patients after intravenous infusion of deuterium-labelled levobupivacaine (Chapter 8 and 9) and of deuterium-labelled ropivacaine (Chapter 10). The results are summarised in Table 4.

Table 4. Peak plasma concentrations and disposition kinetics. The maximum concentration after a 100 mg dose of local anaesthetic ($C_{\max}/100$ mg dose) is calculated from the epidural administration of the unlabelled local anaesthetic under investigation. Disposition kinetics are derived after intravenous infusion (approximately 10 min) of the deuterium-labelled analogues of the local anaesthetics under investigation and after compartmental analysis of the plasma concentration-time curves in individual patients.

	Bupivacaine 0.5%*	Levo- bupivacaine 0.25%†‡	Levo- bupivacaine 0.5%‡	Levo- bupivacaine 0.75%‡	Ropivacaine 1.0%‡
<i>n</i>	19	8	15	27	24
Sampling	central venous	peripheral venous	arterial	arterial	arterial
Peak plasma concentrations					
$C_{\max}/100$ mg dose (ng.ml ⁻¹)	640 ± 197		1163 ± 316	892 ± 267	906 ± 229
Disposition kinetics					
$t_{1/2,el}$ (min)	312 ± 105	115 ± 19	196 ± 65	235 ± 109	139 ± 63
MRT (min)		136 ± 20	179 ± 89	215 ± 108	143 ± 82
CL (ml.min ⁻¹)	393 ± 151	465 ± 65	349 ± 114	361 ± 104	387 ± 139
V_c (l)	29 ± 12	39 ± 13	4.8 ± 1.7	7.3 ± 3.6	7.6 ± 2.8
V_{ss} (l)	100 ± 31	62 ± 6	56 ± 14	71 ± 27	47 ± 11

* Veering B.T, *et al. Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84; † derived from intravenous infusion of unlabelled levobupivacaine in healthy volunteers (Chapter 7); ‡ this thesis (Chapter 7-10).

Peak plasma concentrations, calculated for an epidural dose of 100 mg of levobupivacaine and ropivacaine are shown in Table 4. Comparing the values for levobupivacaine to those for bupivacaine derived previously,² peak plasma concentrations of levobupivacaine per 100 mg dose were highest after epidural administration (Chapter 9). This is in accordance with earlier studies, which determined the plasma concentration of the individual enantiomers (S(-)- and R(+)-enantiomer) after epidural administration of racemic bupivacaine.^{5,6} In these studies total peak S(-)-concentrations were larger than peak R(+)-bupivacaine concentrations. The observed difference in total plasma concentrations between both enantiomers, and thus, between levobupivacaine and racemic bupivacaine, may be explained by an enantioselective effect on the protein binding.

The elimination half-life and mean residence time derived in the patients (Chapter 8 and 9) were longer and the total plasma clearance was lower than the corresponding values in

volunteers (Chapter 7) in the levobupivacaine studies. This may be attributed to differences in the populations (volunteers *versus* patients), but also to changes in epidural blood flow and possibly cardiac output, that may occur after induction of epidural anaesthesia (intravenous *versus* epidural administration).

Plasma clearance of levobupivacaine remained unaltered with advancing age (Chapter 9). In contrast, with increasing age, the elimination half-life increased and the total plasma clearance decreased after epidural administration of ropivacaine (Chapter 10). This corresponds to earlier results with epidurally administered bupivacaine (Table 5).¹ The observed difference in plasma clearance of bupivacaine and ropivacaine between young and old patients may be primarily explained by the reduced hepatic mass in elderly patients.

Table 5. Effects of age on the disposition kinetics after epidural anaesthesia with three different long-acting local anaesthetics.

	Bupivacaine *	Levo-bupivacaine [†]	Ropivacaine [†]
Max. plasma concentration: $C_{\max}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) =	=	=	=
Elimination half-life: $t_{1/2\text{el}}$ (min)	=	=	↑
Mean Residence Time: MRT_{iv} (min)	=	=	↑
Total plasma clearance: Cl ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	↓	=	↓
Initial volume of distribution: V_1 (l)	=	=	=
Distribution volume at steady-state: V_{ss} (l) =	=	=	=

* Veering B.T, *et al. Anesth Analg* 1987; **66**: 589-93 and Veering B.T, *et al. Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84; [†] this thesis (Chapter 9 and 10).

Section III: Haemodynamic effects

Hypotension and bradycardia are the most common adverse effects of central neuraxis blockade. Two studies were performed to investigate the effect of age on haemodynamic changes after epidural anaesthesia (Chapter 11 and 12).

The first study (Chapter 11) showed that the incidence of hypotension and bradycardia was significantly increased in the elderly. Also, it was established that the decrease in mean arterial pressure (MAP) during the first 30 min after epidural administration of

15 ml ropivacaine 1.0% was largest in old patients. It was postulated that these observations resulted from the higher levels of analgesia, observed in elderly patients, and thus of the higher degree of sympathetic block. However, an additional effect of age itself could not be ruled out.

In the second study the changes in haemodynamic parameters (including cardiac output) and liver blood flow after rapid intravenous of a colloid solution and after epidural anaesthesia with ropivacaine were described. The cardiac output and liver blood flow were calculated from the analysis of the indocyanine green (ICG) plasma concentrations-time curves, derived by using non-invasive pulse dye densitometry.

The results of the second study were that after colloid infusion, a modest increase in heart rate, systolic blood pressure and mean arterial pressure, as well as an increase in liver blood flow occurred. However, no differences between age groups were observed for all parameters studied.

In the same study the heart rate increased during the first 15 min after epidural administration of ropivacaine. Furthermore, the systolic and diastolic blood pressure and mean arterial pressure, as well as the liver blood flow decreased.

After epidural administration of ropivacaine, old age was associated with a higher incidence of hypotension and a larger decrease in systolic and diastolic blood pressure. These cardiovascular changes were not associated with changes in the cardiac output and the liver blood flow after induction of epidural anaesthesia. These observations may be explained by the higher level of analgesia, attained in older patients, but probably also by the changes in the cardiovascular and autonomic nervous system that occur with ageing.

Section IV: Modelling

In the studies, described in this thesis (Chapter 8-11) and in those reported earlier,^{2,4} residual epidural drug concentrations of local anaesthetics were indirectly measured by estimation of the time course of systemic absorption from the epidural space in patients. Next to the pharmacokinetic data acquisition, individual time-response data on the neural blockade were collected in all abovementioned studies. These data were analysed on an individual basis and enabled the characterization of different anaesthetics (including the effect of various covariates, such as age) but did not allow the development of a predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model.

A population PK/PD model was developed predicting the dose requirements of local anaesthetics for lumbar epidural anaesthesia (Chapter 13). The local anaesthetic agents

(bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine) that were subject to the earlier studies were investigated. Covariates, such as age, weight, height and sex were entered into the model.

Results from the population PK analysis (including absorption and disposition) were similar to those obtained from individual data estimates, reported in this thesis (Chapter 8-10) and in earlier studies.^{2,4} The epidural PK/PD model provided estimates for the parameters $t_{1/2k_{e0,i}}$ and S_i , which are the equilibration half-life and the anaesthetic sensitivity at segment i , respectively.

Covariate analysis showed that age had an important effect for all three local anaesthetics. Other covariates, included in the epidural model, like height (bupivacaine, ropivacaine) and weight (bupivacaine) had an effect on the anaesthetic sensitivity. Sex showed an effect on the equilibration half-life ($t_{1/2k_{e0}}$) for levobupivacaine.

It was concluded from this study that the predictive PK/PD epidural model was able to demonstrate the importance of age on the spread of the sensory blockade, as well as on the speed of onset/offset of blockade. In addition, covariates, like weight, height and sex that were considered not to be important from earlier studies, had an effect on the model parameters. This epidural model may allow the identification of factors that influences the clinical course of epidural anaesthesia and the development and study of new local anaesthetics for epidural use.

Section V: Perspectives

With an increase in elderly patients presented to undergo surgical procedures, it is of importance to realize that age changes the disposition kinetics of local anaesthetics after intravenous administration and the absorption kinetics after epidural administration. In addition, the clinical course of epidural anaesthesia is influenced by age and (severe) haemodynamic disruption, especially in the elderly, may coincide with neural blockade. These aspects may be subjected to future investigation.

Pharmacokinetic aspects

With regard to the pharmacokinetics, it is concluded from the studies presented in this thesis that the age-related alterations of the absorption kinetics of ropivacaine and levobupivacaine do not attenuate the risk of systemic toxicity after a single-shot epidural anaesthesia. However, ropivacaine is nowadays often used as part of a regimen for

postoperative analgesia, requiring prolonged epidural infusion. The observed age-related decrease in total plasma clearance may increase the plasma concentration in elderly patients after prolonged epidural infusion or a multiple epidural doses of bupivacaine and ropivacaine, which may enhance the risk on systemic toxicity. Prolonged epidural infusion in an elderly population showed that the total plasma concentrations of ropivacaine increased.⁷ On the other hand, free plasma concentrations reached a plateau after the first 12-24 hours and did not increase further. From the study of Burm *et al.*⁷ it is not clear whether there is an age-related effect on unbound plasma concentrations. Therefore, a study investigating the effect of age after prolonged postoperative administration of ropivacaine on total plasma concentrations and the unbound fractions of ropivacaine is needed.

Clinical aspects

Since the increased levels of analgesia with increasing age causes substantial hypotension in the elderly, it is important to control the spread of analgesia after epidural administration of local anaesthetics.

Epidural anaesthesia may have advantageous properties, like the decreased incidence in venous thrombosis,⁸ decreased intra-operative blood loss⁹ and excellent post-operative pain control.¹⁰ However, a major drawback is the poor controllability of the spread of anaesthesia, possibly eliciting cardiovascular side effects, such as hypotension. It would be, therefore, attractive to have a better control on the extension of the spread of anaesthesia after epidural administration.

From our studies, described in this thesis, it could not be clearly demonstrated which factor, *i.e.*, level of anaesthesia or age, may be most important in causing hypotension. Therefore, further studies are needed investigating the effects of age on the regulatory mechanisms of the haemodynamic homeostasis after epidural administration. This could be achieved by comparing the haemodynamic effects between young and old patients at different levels of analgesia. This may be possible by titrating the extend of the block from sacral to low thoracic (T10-S5), midthoracic (T5-S5) and high thoracic (>T4-S5) levels. Furthermore, more sophisticated statistical techniques applied to the data may be used for this purpose.

A population PK/PD model of epidural anaesthesia, as proposed in this thesis, allows for the prediction of spread and duration of sensory blockade and the identification of important covariates. PK/PD modelling may be of use in the determination of optimal dose regimens, which is particularly important for elderly patients. Although the proposed

epidural model appears to be very promising, the model has to be further validated in a prospective study.

From a clinical point of view it would be interesting to establish whether the epidural model is able to adequately predict the dose requirements of an individual patient. Such a study should be designed in such a way that a dose is administered to a patient, which is estimated to cause neural blockade suitable for the surgery to be performed and adapted to the patients' characteristics. Consequently, the obtained spread and duration of analgesia should be compared to that of the predicted pattern of analgesia (spread of analgesia *versus* time data).

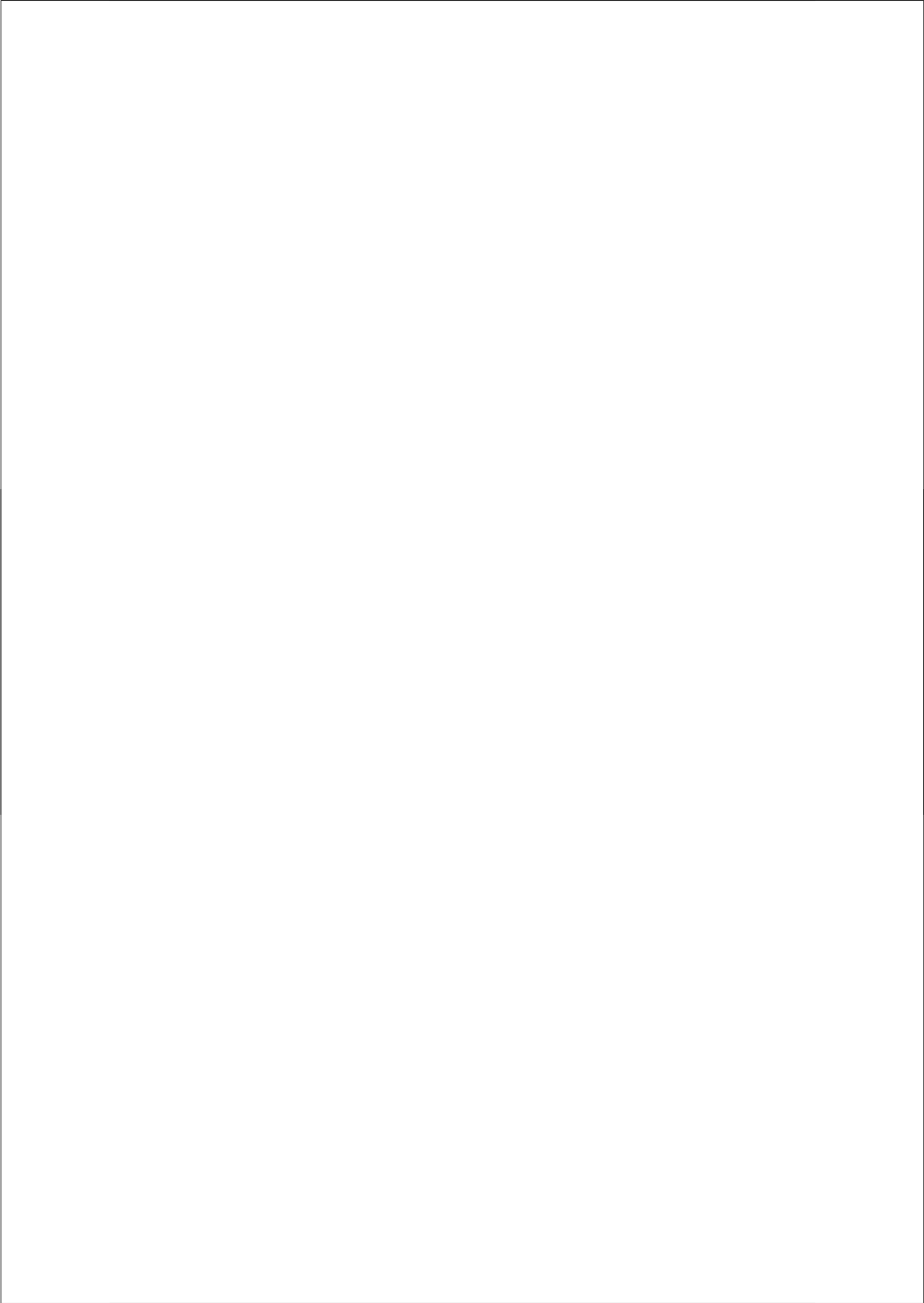
In future, various important variables and factors in epidural anaesthesia such as the site of epidural injection, the volume of the injected fluid, combined spinal-epidural injections, anaesthetic-opioid interaction and pregnancy. Furthermore, the proposed epidural model may be used in the development and study of new local anaesthetics for epidural administration.

In view of the ageing of the population in the Western World and the increased incidence of surgery in the elderly, further research concerning the influence of age on the clinical characteristics of central neuraxis blockade is necessary. These investigations should be aimed at a further improvement in the peri-operative anaesthetic management of the elderly patient.

References

1. Veering BT, Burm AGL, van Kleef JW, Hennis PJ, Spierdijk J. Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987; **66**: 589-93
2. Veering BT, Burm AGL, Vletter AA, van den Heuvel RPM, Onkenhout W, Spierdijk J. The effect of age on the systemic absorption, disposition and pharmacodynamics of bupivacaine after epidural administration. *Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84
3. Emanuelsson B-M, Norsten-Höög C, Sandberg R, Sjövall J. Ropivacaine and its ²H₃-labelled analogue-bioanalysis and disposition in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci* 1997; **5**: 291-9
4. Burm AGL, Vermeulen NP, van Kleef JW, de Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet* 1987; **13**: 191-203
5. Groen K, Mantel M, Zeijlmans PWM, Zeppenfeldt B, Olieman W, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AGL. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine and mepivacaine after epidural administration of the racemates. *Anesth Analg* 1998; **86**: 361-6
6. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; **90**: 642-8
7. Burm AGL, Stienstra R, Brouwer RP, Emanuelsson BM, van Kleef JW. Epidural infusion of ropivacaine for postoperative

- analgesia after major orthopedic surgery: pharmacokinetic evaluation. *Anesthesiology* 2000; **93**: 395-403
8. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler BA, *et al*. The Perioperative Ischaemia Randomized Anesthesia Trial Study Group: The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993; **79**: 435-43
 9. Davis FM, McDermott E, Hickton C, Wells E, Heaton DC, Laurensen VG, Gillespie WJ, Foate J. Influence of spinal and general anaesthesia on haemostasis during total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1987; **59**: 561-71
 10. Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Prac Clin Pract Anaesthesiol* 2002; **16**: 549-63



Sectie I: Inleiding en doelstellingen van de onderzoeken

Inleiding

Na een epidurale toediening van een lokaal anestheticum (= lokaal verdovingsmiddel) ontstaat er een blokkade van de zenuwwortels die ontspringen uit het ruggenmerg. Deze blokkade is het resultaat van de processen die plaatsvinden vanaf het moment van toediening van een lokaal anestheticum in de epidurale ruimte tot de opname van het middel in het zenuwweefsel. In de inleidende hoofdstukken (Hoofdstuk 1-5) van dit proefschrift worden de processen en factoren, met leeftijd als belangrijkste factor, beschreven die van invloed kunnen zijn op de farmacokinetiek (= wat het lichaam doet met het middel), de zenuwblokkade en de hemodynamische veranderingen (= veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie en hartminuutvolume) na epidurale anesthesie. Voor de in dit proefschrift beschreven onderzoeken zijn nieuwe lokale anesthetica gebruikt die alleen de S(-)-enantiomeer bevatten. Daarom wordt in de inleiding uitgelegd wat enantiomeren zijn en worden een aantal aspecten van stereo-isomerie, in het bijzonder die bij lokale anesthetica, belicht.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de anatomie en de fysiologie van de epidurale ruimte. Hoofdstuk 2 beschrijft kort de werking van lokale anesthetica, die gebaseerd is op het verhinderen van de vorming en de voortgeleiding van actiepotentialen in het neuron van de zenuwcel. Na toediening in de epidurale ruimte treden gelijktijdig twee processen op, namelijk lokale verspreiding van het middel in de epidurale ruimte alsmede systemische opname en dispositie. Deze processen worden in Hoofdstuk 2 beschreven. De nadruk zal echter liggen op de systemische absorptie (= opname in de lichaamscirculatie) en distributie (= verspreiding in het lichaam en afbraak van het middel) na epidurale toediening, aangezien de lokale verspreiding moeilijk te bepalen is. Dit laatste zou metingen van weefselconcentraties vereisen, die technisch zeer moeilijk uitvoerbaar zijn.

Alle amide-type lokale anesthetica, met uitzondering van lidocaïne, zijn racemische mengsels en bevatten dus gelijke hoeveelheden (50%:50%) van de R- en S-enantiomeer (de rechts-, respectievelijk linksdraaiende optische isomeer van hetzelfde molecuul). In hoofdstuk 3 wordt de invloed van stereo-isomerie op de farmacokinetiek, zenuwblokkade en vasoactiviteit (vernauwende en/of verwijdende activiteit van vaten) beschreven. In tegenstelling tot racemisch bupivacaïne bevatten de recent geïntroduceerde lokale anesthetica levobupivacaïne en ropivacaïne alleen de S(-)-enantiomeer. Het biologische gedrag van deze lokale anesthetica kan verschillen wat betreft farmacokinetiek en zenuwblokkade, van de racemische mengsels en/of van de R(+)-enantiomeer.

Epidurale toediening van een lokaal anestheticum resulteert niet alleen in een blokkade van sensibele en motorische zenuwvezels, maar ook in sympathische preganglionaire denervatie (Hoofdstuk 4). Deze sympathische blokkade kan leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen. Zo is gebleken dat oudere patiënten na spinale anesthesie een verhoogde kans hebben op het optreden van hypotensie (verlaagde bloeddruk) en bradycardie (vertraagde hartfrequentie). De frequentie van deze bijverschijnselen is voor epidurale anesthesie minder goed onderzocht.

Gezien de toenemende vergrijzing van de westerse wereld zal het aantal oudere patiënten groeien (Hoofdstuk 5). Bij oudere patiënten wordt epidurale anesthesie vaak toegepast als onderdeel van een multimodaal anesthesiologisch regime. Veroudering leidt echter tot anatomische en fysiologische veranderingen, die de farmacokinetiek van lokale anesthetica en de sensibele en motorische blokkade na epidurale toediening van een lokaal anestheticum kunnen beïnvloeden. Daarnaast wijkt de reactie op de sympathische blokkade na epidurale en spinale anesthesie bij ouderen mogelijk af. De invloed van leeftijd op de farmacokinetiek, de zenuwblokkade en sympathische denervatie na epidurale anesthesie wordt beschreven in Hoofdstuk 5.

Doelstellingen van de onderzoeken

Een van de doelstellingen van de onderzoeken was de beschrijving van de farmacokinetiek, met name van de absorptiekinetiek, van de nieuwe lokale anesthetica levobupivacaïne en ropivacaïne na epidurale toediening (Sectie II). Tevens werd voor beide lokale anesthetica de invloed van leeftijd op de farmacokinetiek en op het klinisch verloop na epidurale toediening onderzocht. Daarnaast is de invloed van leeftijd op de hemodynamische effecten van epidurale anesthesie bestudeerd (Sectie III). Ten slotte is er een populatie-farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD-) model voor epidurale anesthesie ontwikkeld dat de absorptiekinetiek en de beschikbare covariaten in aanmerking neemt (Sectie IV). In het model wordt de duur van de sensibele blokkade voor elk spinaal segment beschreven, evenals de interindividuele variabiliteit van de sensibele blokkade tussen patiënten.

Sectie II: Klinische effecten en farmacokinetiek

Klinische effecten

In de onderzoeken, die in Hoofdstuk 9 en 11 worden beschreven, is de invloed van de leeftijd op de sensibele en motorische blokkade na epidurale toediening van

levobupivacaïne en ropivacaïne onderzocht. In de levobupivacaïne-studie was het maximale niveau van analgesie (= gevoelloosheid voor pijn) het hoogst in de twee groepen met de oudste patiënten in vergelijking met de groep met de jongste patiënten. In de ropivacaïne-studie was het maximale niveau van analgesie het hoogst in de oudste patiëntengroep ten opzichte van de twee jongste patiëntengroepen. Andere klinisch belangrijke parameters van de sensibele blokkade, zoals de tijdsduur tot aanvang van de sensibele blokkade en de duur van de analgesie, waren niet significant verschillend tussen de leeftijdsgroepen in beide studies. Voor ropivacaïne gold dat, in tegenstelling tot levobupivacaïne, de maximale score (een maatstaf voor de intensiteit) van de motorische blokkade bij oudere patiënten meer uitgesproken was dan bij jongere patiënten. Andere parameters, zoals de aanvang en de duur van de motorische blokkade, lieten geen verschillen zien tussen de leeftijdsgroepen.

Eerdere studies hebben het effect van leeftijd op het klinisch verloop na epidurale toediening van bupivacaïne onderzocht.^{1,2} De resultaten van deze studies zijn vergeleken met die van de studies zoals beschreven in Hoofdstuk 9 en 11. Alle deze studies lieten een toename van het hoogste niveau van analgesie zien naarmate de leeftijd vorderde. De in dit proefschrift beschreven studies konden een eerdere observatie betreffende epiduraal toegediend bupivacaïne, waarbij de tijd tot maximale caudale spreiding afnam met toenemende leeftijd, niet bevestigen. De intensiteit van de motorische blokkade, gescoord op de gemodificeerde Bromage-schaal, nam voor bupivacaïne en ropivacaïne met de leeftijd toe, maar dit gold niet voor levobupivacaïne. De tijdsduur totdat de sensibele en motorische blokkades geheel waren uitgewerkt, werd niet beïnvloed door leeftijd.

Farmacokinetiek

Ten aanzien van de duur van de zenuwblokkade en het risico op systemische toxiciteit is het van belang om over accurate informatie over de systemische absorptie en systemische dispositie te beschikken. De farmacokinetiek van levobupivacaïne (Hoofdstuk 7-9) en ropivacaïne (Hoofdstuk 10) is bepaald met behulp van een stabiele-isotoop-methode. Een eerste vereiste voor toepassing van deze methode is dat de farmacokinetische eigenschappen van het lokaal anestheticum niet veranderen na het labelen met een stabiel isotoop (in de onderzoeken uit dit proefschrift deuterium of $^2\text{H}_3$ -). De overeenkomst in de biologische beschikbaarheid – gemeten door vergelijking van de oppervlakten onder de curve – tussen levobupivacaïne en zijn deuterium-gelabelde analoog werd aangetoond en is beschreven in Hoofdstuk 7. In een eerder onderzoek is al aangetoond dat ropivacaïne en zijn deuterium-gelabelde equivalent farmacokinetisch gelijk zijn.³ Het onderzoek was vooral gericht op de bepaling van de absorptiekinetiek.

Absorptie kinetiek

In de onderzoeken, beschreven in dit proefschrift, werden de absorptiekinetiek van levobupivacaïne (Hoofdstuk 8 en 9) en ropivacaïne (Hoofdstuk 10) bepaald. Levobupivacaïne en ropivacaïne lieten een duidelijk bifasisch absorptiepatroon zien, met een snelle initiële fase en een veel langzamere secundaire fase.

De absorptiepatronen van levobupivacaïne en ropivacaïne werden vergeleken met die van lidocaïne en bupivacaïne, verkregen uit eerdere studies.^{2,4} Het lijkt erop dat de opname van alle amide-type lokale anesthetica vanuit de epidurale ruimte in de systemische circulatie plaatsvindt via een bifasisch proces.

Het deel dat werd opgenomen gedurende het initiële absorptieproces (F_1) was voor levobupivacaïne (Hoofdstuk 8 en 9) lager dan de geabsorbeerde fractie van racemisch bupivacaïne dat in eerder uitgevoerde onderzoeken was bepaald.^{2,4} Dit zou kunnen worden toegeschreven aan de grotere vaatvernauwende werking van levobupivacaïne, waardoor de epidurale bloedstroom zou kunnen worden beïnvloed. De waarden voor F_1 van ropivacaïne (Hoofdstuk 10) en bupivacaïne waren vrijwel gelijk. Wellicht wordt de vasoactieve werking van ropivacaïne op de absorptie verminderd doordat de verminderde lokale verspreiding van het middel een tegengesteld effect heeft op de absorptie. Dit zou dan worden veroorzaakt door de lagere vetoplosbaarheid van ropivacaïne. Vergeleken met andere langwerkende lokale anesthetica, zoals bupivacaïne en levobupivacaïne, was de absorptiehalfwaardetijd gedurende de initiële fase ($t_{1/2,a1}$) van ropivacaïne langer. Dit kan worden verklaard door de vaatvernauwende werking van dit lokaal anestheticum, waardoor de initiële absorptiefase mogelijk wordt vertraagd.

Voor epiduraal toegediend levobupivacaïne (F_1 , $t_{1/2,a1}$; Hoofdstuk 9) en ropivacaïne (F_1 ; Hoofdstuk 10) namen de waarden van de initiële absorptieparameters af met toenemende leeftijd. Een eerder onderzoek naar epiduraal toegediend bupivacaïne liet geen leeftijdsgerelateerde verandering in de initiële absorptieparameters zien.² De leeftijdsgerelateerde veranderingen in de initiële absorptieparameters van levobupivacaïne en ropivacaïne, zoals waargenomen in de studies beschreven in dit proefschrift, hebben geen invloed op de hoogte van de piekplasmaconcentraties in de verschillende leeftijdsgroepen.

De invloed van leeftijd op de initiële absorptieparameters kan mogelijk worden verklaard door verschillen in de lokale verspreiding in de epidurale ruimte of door verschillen in de epidurale bloedstroom tussen jongere en oudere patiënten.

Piekplasmaconcentraties en dispositiekinetiek

De piekplasmaconcentraties werden bepaald na epidurale toediening van levobupivacaïne en ropivacaïne (Hoofdstuk 8–10). De systemische dispositiekinetiek werd verkregen na intraveneuze toediening van het ongelabelde én het gedeutereerde levobupivacaïne in vrijwilligers (Hoofdstuk 7). Daarnaast werden deze parameters bepaald na intraveneuze infusie van deuterium-gelabeld levobupivacaïne (Hoofdstuk 8 en 9) en van deuterium-gelabeld ropivacaïne (Hoofdstuk 10) in patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen.

De piekplasmaconcentraties, berekend voor een epidurale dosering van 100 mg levobupivacaïne en 100 mg ropivacaïne, waren respectievelijk $990 \pm 285 \text{ ng.ml}^{-1}$ en $906 \pm 229 \text{ ng.ml}^{-1}$. Na epidurale toediening waren de piekplasmaconcentraties van levobupivacaïne dosering van 100 mg hoger (Hoofdstuk 9) dan de waarden voor bupivacaïne ($640 \pm 197 \text{ ng.ml}^{-1}$) verkregen uit eerder onderzoek.² Dit komt overeen met eerdere onderzoeken, waarin de plasmaconcentraties van de individuele enantiomeren (S(–)- en R(+)-enantiomeer) werden bepaald na epidurale toediening van racemisch bupivacaïne.^{5,6} In deze studies waren de totale piekplasmaconcentraties van de S(–)-enantiomeer van bupivacaïne hoger dan die van de R(+)-enantiomeer. Het waargenomen verschil in totale plasmaconcentraties tussen beide enantiomeren, en derhalve tussen levobupivacaïne en racemisch bupivacaïne, kan worden verklaard door een enantioselectief effect op de eiwitbinding.

In de levobupivacaïne-studies waren de eliminatiehelfwaardetijd ($t_{1/2,el}$) en de *mean residence time* (= gemiddelde tijd dat het middel in de circulatie aanwezig is; MRT) bij patiënten (Hoofdstuk 8) langer en was de totale plasmaklaring (Cl) lager dan de desbetreffende waarden bij vrijwilligers (Hoofdstuk 7). Dit kan worden toegeschreven aan verschillen in de studiepopulaties (vrijwilligers *versus* patiënten), maar ook aan veranderingen in de epidurale bloedstroom en mogelijk in hartminuutvolume. Deze veranderingen kunnen optreden na inductie van epidurale anesthesie (intraveneuze *versus* epidurale toediening).

De totale plasmaklaring van levobupivacaïne veranderde niet met toenemende leeftijd (Hoofdstuk 9). Daarentegen nam met toenemende leeftijd de eliminatiehelfwaardetijd toe en nam de totale plasmaklaring af na epidurale toediening van ropivacaïne (Hoofdstuk 10). Dit komt overeen met eerdere bevindingen na epidurale toediening van bupivacaïne.¹ Het waargenomen verschil tussen jonge en oudere patiënten met betrekking tot plasmaklaring van bupivacaïne en ropivacaïne kan voornamelijk worden verklaard uit de gereduceerde levermassa bij oudere patiënten.

Sectie III: Hemodynamische effecten

Hypotensie en bradycardie zijn de twee meest voorkomende bijverschijnselen van centrale neuraxis blokkade (= spinale en epidurale anesthesie). Er zijn twee studies uitgevoerd met als doel om het effect van leeftijd op de hemodynamische veranderingen na epidurale anesthesie te onderzoeken (Hoofdstuk 11 en 12).

Het eerste onderzoek (Hoofdstuk 11) toonde aan dat de frequentie van optreden van hypotensie en bradycardie in de oudere populatie significant was toegenomen. Daarnaast was de daling van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) gedurende de eerste 30 minuten na epidurale toediening van 15 ml ropivacaïne 1.0% het grootst bij oudere patiënten. Er werd verondersteld dat deze resultaten voornamelijk konden worden toegeschreven aan het hogere niveau van analgesie dat werd bereikt in oudere patiënten. Dit zou namelijk kunnen leiden tot een grotere mate van sympathische blokkade. Een additioneel effect van de leeftijd zelf op de daling van de bloeddruk tijdens epidurale anesthesie kon echter niet worden uitgesloten.

In de tweede studie zijn de veranderingen in de hemodynamische parameters (inclusief het hartminuutvolume) en de leverdoorbloeding bestudeerd. Deze parameters zijn gemeten vóór en na snelle intraveneuze infusie van een colloïdale oplossing en na epidurale anesthesie met ropivacaïne. De hartslag en bloeddruk zijn gedurende de experimenten continu gemeten. Het hartminuutvolume en de leverdoorbloeding werden berekend uit de analyse van de plasmaconcentratie-tijd-grafieken van de toegediende kleurstof indocyanine groen (ICG). De concentraties ICG werden gemeten via een niet-invasieve techniek, namelijk via *pulse dye densitometry*.

De resultaten van het hierboven beschreven onderzoek waren dat na de snelle infusie van de colloïdale oplossing er een bescheiden maar significante stijging optrad van de hartfrequentie, de systolische bloeddruk en de gemiddelde arteriële bloeddruk. Ook nam de leverdoorbloeding toe. Voor geen van de bestudeerde parameters werden er echter verschillen gevonden tussen de leeftijdsgroepen.

In hetzelfde onderzoek nam na epidurale toediening van ropivacaïne de hartslag gedurende de eerste 15 minuten toe. Daarentegen namen zowel de systolische, diastolische als gemiddelde arteriële bloeddruk af, evenals de leverdoorbloeding.

De conclusie van dit onderzoek was dat een hogere leeftijd was geassocieerd met een grotere kans op hypotensie en een grotere daling van de systolische en diastolische bloeddruk. Deze cardiovasculaire veranderingen konden echter niet worden geassocieerd met veranderingen in het hartminuutvolume en de leverdoorbloeding na inductie van

epidurale anesthesie. Deze waarnemingen kunnen worden verklaard door het hogere niveau van analgesie in ouderen, maar waarschijnlijk spelen ook de veranderingen in het cardiovasculaire systeem en het autonome zenuwstelsel die optreden als gevolg van veroudering, een rol.

Sectie IV: Modelleren

Voor het volgende onderzoek werd gebruik gemaakt van gegevens die worden beschreven in dit proefschrift (Hoofdstuk 8-11) en van data uit eerder gepubliceerde studies.^{2,4} In al deze studies werden bij patiënten de concentraties van lokale anesthetica, aanwezig in de epidurale ruimte, indirect gemeten door het schatten van het tijdsverloop van de systemische opname vanuit de epidurale ruimte in de systemische circulatie. In de bovengenoemde studies werden niet alleen farmacokinetische gegevens verzameld, maar ook individuele tijd-response-data van de zenuwblokkade.

Deze gegevens werden op individuele basis geanalyseerd. Hiermee konden verschillende lokale anesthetica worden gekarakteriseerd wat betreft hun farmacokinetisch gedrag en klinisch profiel. Ook konden de effecten van verscheidene covariaten, zoals leeftijd, worden geanalyseerd. Deze analysemethode stond echter niet toe een PK/PD-model te ontwikkelen dat in staat was om voorspellingen te doen.

Om deze reden werd er een populatie-PK/PD-model ontwikkeld waarmee de vereiste dosis kon worden voorspeld voor epidurale anesthesie op lumbaal niveau (Hoofdstuk 13). De in bovengenoemde onderzoeken gebruikte lokale anesthetica (bupivacaïne, levobupivacaïne en ropivacaïne) werden onderzocht. Covariaten, zoals leeftijd, gewicht, lengte en geslacht, werden in het model opgenomen.

De resultaten van de populatie-PK-analyse van de absorptie en de dispositie waren gelijk aan de resultaten verkregen uit de individuele schattingen van gegevens zoals beschreven in dit proefschrift (Hoofdstuk 8-10) en in eerdere onderzoeken.^{2,4} Het epidurale PK/PD-model leverde schattingen op voor de parameters $t_{1/2k_{e0,i}}$ (equilibratiehalfwaardetijd) en S_i (anesthetische gevoeligheid van het spinale segment i).

Analyse van de covariaten heeft aangetoond dat leeftijd een belangrijk effect had op de drie lokale anesthetica. Andere covariaten die in het model zijn ingevoerd, zoals lengte (voor bupivacaïne en ropivacaïne) en gewicht (bupivacaïne), hadden een effect op de anesthetische gevoeligheid. Geslacht had een effect op de equilibratie-halfwaardetijd ($t_{1/2k_{e0}}$) van levobupivacaïne.

Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat dit voorspellende epidurale PK/PD-model in staat is om het belang van leeftijd voor zowel de verspreiding van de sensibele blokkade als de snelheid van de aanvang/beëindiging van de blokkade aan te tonen. Daarnaast hadden covariaten als lengte, gewicht en geslacht, die eerst niet belangrijk werden geacht, een invloed op de modelparameters. Dit epidurale model kan worden ingezet voor onderzoek naar factoren die van invloed zijn op het klinisch verloop van epidurale anesthesie en voor de ontwikkeling van nieuwe lokale anesthetica voor epiduraal gebruik.

Sectie V: Vooruitzichten voor de toekomst

Met het groeiende aantal oudere patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, is het van groot belang om te beseffen dat leeftijd van invloed is op zowel de dispositiekinetiek van lokale anesthetica na intraveneuze toediening, als op de absorptiekinetiek na epidurale toediening. Bovendien beïnvloedt leeftijd het klinisch verloop na epidurale anesthesie en kunnen (ernstige) hemodynamische veranderingen optreden, vooral bij oudere patiënten, die voortvloeien uit de epidurale zenuwblokkade. Bovengenoemde aspecten van epidurale blokkade kunnen onderwerp zijn voor vervolgstudies.

Farmacokinetische aspecten

Uit de studies in dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat leeftijdsgerelateerde veranderingen in de absorptiekinetiek van ropivacaïne en levobupivacaïne het risico op systemische toxiciteit niet verhogen na enkelvoudige toediening in de epidurale ruimte. Ropivacaïne wordt tegenwoordig echter veelvuldig toegepast als onderdeel van een multimodaal anesthesiologisch regime voor postoperatieve pijnstilling. Dit vindt plaats door middel van epidurale infusie van lokale anesthetica gedurende 24 tot 72 uur. De waargenomen leeftijdsgerelateerde daling van de totale plasmaklaring zou bij oudere patiënten kunnen leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie na verlengde epidurale infusie of na meerdere epidurale doses van bupivacaïne of ropivacaïne. Dit kan de kans op systemische bijverschijnselen verhogen. Langdurige epidurale infusie in een oudere patiëntenpopulatie toonde aan dat de totale plasmaconcentraties van ropivacaïne toenamen.⁷ Anderzijds bereikten de vrije plasmaconcentraties na de eerste 12–24 uur een plateau en namen daarna niet meer toe. Uit de studie van Burm *et al.*⁷ komt niet duidelijk naar voren of er ook sprake is van een leeftijdsafhankelijk effect op de ongebonden plasmaconcentraties. Een onderzoek naar de effecten van leeftijd op de totale plasmaconcentraties en op de ongebonden fracties van ropivacaïne na langdurige postoperatieve toediening is daarom wenselijk.

Klinische aspecten

Het is belangrijk om de spreiding van de blokkade na epidurale anesthesie met lokale anesthetica te kunnen beheersen, omdat de hogere niveaus van analgesie op hogere leeftijd zijn geassocieerd met het optreden van hypotensie in oudere patiënten.

Epidurale anesthesie kent een aantal voordelen: het verlaagt de kans op veneuze trombose,⁸ het vermindert intraoperatief bloedverlies⁹ en het biedt uitstekende postoperatieve pijnstilling.¹⁰ Een groot nadeel van epidurale en spinale anesthesie is echter de slechte controle over de spreiding van de analgesie. Dit verhoogt de kans op cardiovasculaire bijwerkingen, zoals hypotensie. Het zou daarom een groot voordeel zijn om de uitbreiding van de sensibele blokkade na epidurale anesthesie beter te kunnen beheersen.

In de onderzoeken die worden beschreven in dit proefschrift, kon niet duidelijk worden aangetoond of het hoogste niveau van analgesie dan wel leeftijd de belangrijkste factor is bij het ontstaan van hypotensie. Daarom zijn er verdere studies noodzakelijk waarin het effect van leeftijd op de regelmechanismen van de bloeddruk en de hartslag na epidurale toediening wordt onderzocht. Dit kan worden bereikt door de hemodynamische effecten tussen jonge en oude patiënten op verschillende niveaus van analgesie te vergelijken. Hierbij zou het lokaal anestheticum kunnen worden getitreerd totdat de sensibele blokkade zich heeft uitgebreid van sacrale tot laag-thoracale (T10-S5), mid-thoracale (T5-S5) en hoog-thoracale (>T4-S5) niveaus. Daarnaast zouden meer verfijnde statistische methoden kunnen worden toegepast op de gegevens.

Een populatie-PK/PD-model van epidurale anesthesie, zoals voorgesteld in dit proefschrift, maakt het mogelijk om een voorspelling te doen van de spreiding en de duur van de sensibele blokkade. Daarnaast kan het model belangrijke covariaten identificeren. PK/PD-modellering kan worden gebruikt om de optimale dosis te bepalen, wat vooral van belang is bij oudere patiënten. Hoewel het voorgestelde epidurale model veelbelovend lijkt, moet het nog worden gevalideerd in een prospectieve studie.

Vanuit klinisch oogpunt zou het interessant zijn om na te gaan of dit epidurale model kan worden ingezet om de dosis voor een individuele patiënt te bepalen. De opzet van een dergelijke studie zou kunnen zijn dat met behulp van het model een dosis wordt bepaald die een sensibele blokkade geeft die voldoende uitgebreid is voor de uit te voeren operatie en die is aangepast aan de karakteristieken van de patiënt. Vervolgens zouden de verkregen spreiding en de duur van de analgesie kunnen worden vergeleken met het verwachte patroon van de analgesie (spreiding van analgesie *versus* tijd).

In de toekomst kunnen met het epidurale PK/PD-model verschillende belangrijke variabelen en factoren worden bestudeerd, zoals de injectieplaats, het volume van het lokaal anestheticum, gecombineerde spinaal-epidurale toedieningen, interacties tussen lokale anesthetica en opiaten, en zwangerschap. Daarnaast zou dit model kunnen worden gebruikt bij de ontwikkeling van en het onderzoek naar nieuwe lokale anesthetica voor epidurale toediening.

Met het oog op de vergrijzing van de bevolking in de westerse wereld en de hogere frequentie van chirurgische ingrepen bij ouderen, is verder onderzoek naar de invloed van leeftijd op het klinisch verloop van centrale neuraxis blokkade noodzakelijk. Dergelijke onderzoeken moeten gericht zijn op een verdere verbetering van het peri-operatieve anesthesiologische management van oudere patiënten.

Referenties

1. Veering BT, Burm AGL, van Kleef JW, Hennis PJ, Spierdijk J. Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987; **66**: 589-93
2. Veering BT, Burm AGL, Vletter AA, van den Heuvel RPM, Onkenhout W, Spierdijk J. The effect of age on the systemic absorption, disposition and pharmacodynamics of bupivacaine after epidural administration. *Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 75-84
3. Emanuelsson B-M, Norsten-Höög C, Sandberg R, Sjövall J. Ropivacaine and its $^2\text{H}_3$ -labelled analogue-bioanalysis and disposition in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci* 1997; **5**: 291-9
4. Burm AGL, Vermeulen NP, van Kleef JW, de Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet* 1987; **13**: 191-203
5. Groen K, Mantel M, Zeijlmans PWM, Zeppenfeldt B, Olieman W, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AGL. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine and mepivacaine after epidural administration of the racemates. *Anesth Analg* 1998; **86**: 361-6
6. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; **90**: 642-8
7. Burm AGL, Stienstra R, Brouwer RP, Emanuelsson BM, van Kleef JW. Epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major orthopedic surgery: pharmacokinetic evaluation. *Anesthesiology* 2000; **93**: 395-403
8. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler BA, *et al*. The Perioperative Ischaemia Randomized Anesthesia Trial Study Group: The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993; **79**: 435-43
9. Davis FM, McDermott E, Hickton C, Wells E, Heaton DC, Laurenson VG, Gillespie WJ, Foate J. Influence of spinal and general anaesthesia on haemostasis during total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1987; **59**: 561-71
10. Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Prac Clin Pract Anaesthesiol* 2002; **16**: 549-63

