

**Titel**

Medicamenteuze pijnbestrijding durante partu

**Specialisme**

Obstetrie en gynaecologie

**Soort document**

Achtergrondinformatie bij het VSV-protocol

**Pethidine**

Pethidine werd gesynthetiseerd in 1939 en al snel toegepast tijdens de bevalling. Omdat het beter vet oplosbaar is heeft het een snellere inwerking als morfine. De werkingsduur is 2-4 uur. Het metaboliseert tot norpethidine wat een halwaardetijd heeft van 8-12 uur en waarschijnlijk verantwoordelijk is voor de neurotoxische effecten van pethidine. Het kan intraveneus, intramusculair en subcutaan worden toegediend.

**Effectiviteit**

Pethidine is sinds vele jaren wereldwijd het meest gebruikte medicament voor pijnbehandeling tijdens de baring. De wetenschappelijke basis hiervoor is echter beperkt.

In 2004 wordt een placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie over Pethidine gepubliceerd. Tsui et al. (2004) vergeleken Pethidine 100mg i.m. met placebo bij 2 groepen van elk 25 barenden. De VAS score werd bepaald vooraf, na 15 en na 30 minuten.

Na 30 minuten kon de barende om een andere pijnstilling verzoeken, hetgeen bij 24 vrouwen in de placebo groep en bij 17 in de pethidine groep het geval was. Het mediane verschil in VAS score (schaal 0-100) tussen Pethidine en placebo na 30 minuten was significant: -17 (95% BI: -30 tot -4;  $p <$ ). Op grond van deze bevindingen werd de studie bij interim analyse gestopt. In absolute zin is de bereikte pijnreductie echter beperkt. Minder dan 25% van de patiënten had een daling van de VAS score van minimaal 40.

De effectiviteit van pijnbehandeling is afhankelijk van de intensiteit van de pijn. In de studie van Tsui is de gemiddelde VAS score voor toediening 73 (schaal 0-100), hetgeen relatief laag is voor baringspijn. Hierdoor wordt waarschijnlijk een te positief beeld geschetst van de effectiviteit van Pethidine. Illustratief hiervoor is de RCT van Olofson (Olofson et al. 1996). Hierbij werd de effectiviteit van Pethidine vergeleken met Morfine in een groep barenden met een aanvang VAS score van 9 (schaal 0-10), hetgeen vergelijkbaar is met de Nederlandse Richtlijn Pijnbehandeling tijdens de bevalling, situatie waarbij pijnbehandeling restrictief wordt toegepast.

Olofson vond zowel in de morfine als in de Pethidine groep geen significante reductie in pijnbeleving. Deze studie was overigens aanleiding voor een redactioneel commentaar in de Lancet met als titel: "Opioids in labour - no analgesic effect" (Reynolds 1997)

**Conclusies effectiviteit**

- Pethidine heeft een beter pijnstillend effect op baringspijn dan placebo.
- Het pijnstillend effect van Pethidine op baringspijn is beperkt: ongeveer 25% van

- de patiënten ervaart een acceptabele vermindering van de pijnintensiteit.
- Bij patiënten met zeer ernstige pijn is de effectiviteit van Pethidine zeer beperkt.

### Dosering

In hoeverre is de effectiviteit van pethidine voor baringspijn te beïnvloeden door aanpassing van de dosering? Er zijn 2 gerandomiseerde trials die dit hebben onderzocht (Moore et al. 1970 en Madusca et al. 1978). Als we deze studies combineren bereiken we een acceptabel aantal patiënten. De vergelijking wordt dan: 55 patiënten met 40 - 50mg Pethidine im vs. 57 met 80 -100mg Pethidine im. Resultaten: Verdubbeling van de dosering laat het aantal mensen wat tevreden is met de pijnstilling toenemen van 24% naar 35%; RR=1.18 (0.92-1.50), maar ook de bijwerkingen nemen toe: van 10% naar 20% RR=0.52 (0.25-1.08). Voor beiden wordt echter geen statistische significantie bereikt

### Conclusie dosering

Pethidine in hoge dosering geeft geen beter resultaat dan in lage dosering.

### Toedieningswijze

In verreweg de meeste gevallen wordt Pethidine intramusculair gegeven. De eenvoud van deze methode is waarschijnlijk verantwoordelijk voor deze populariteit. Er is een kleine niet geblindeerde RCT die Pethidine IV vergelijkt met Pethidine IM. In de IM groep (19 patiënten) vragen meer mensen om extra pijnstilling dan in de IV groep. Het aantal bijwerkingen in de IV groep is echter hoger. Het is niet ondenkbaar dat de verschillen eerder verklaarbaar zijn door het verschil in dosering (120mg-IV vs. 80mg-IM) dan door het verschil in toedieningswijze (Isenor et al. 1993).

Verder is er een gerandomiseerde studie beschikbaar die 31 patiënten met Pethidine per PCA pomp vergelijkt met 33 patiënten die Pethidine krijgen via intraveneuze bolus toediening (Rayburn et al. 1989). Er wordt geen verschil in effectiviteit gezien, wel zijn er meer bijwerkingen, met name neonataal, in de PCA groep.

### Conclusie toedieningswijze

Er zijn geen duidelijke voordelen van intraveneuze pethidine toediening per bolus (of patiënt gecontroleerd) boven intramusculaire toediening.

### Pethidine combinatie met sedativa

Er is een vrij omvangrijke RCT gepubliceerd in 1967 die Pethidine 100mg IM vergelijkt met Pethidine 100mg in combinatie met promethazine 50mg, promazine 50mg en propiomazine 20mg. (McQuitty et al. 1967) Er worden in totaal 525 patiënten gerandomiseerd in vier groepen van circa 130. Er zijn geen verschillen in effectiviteit van de pijnbehandeling tussen de groepen. Het effect is in alle groepen zeer bescheiden: ongeveer 10% van de patiënten ervaart "marked improvement". Er werden geen verschillen gevonden in de incidentie van misselijkheid en braken, duur en aard van de bevalling en de apgarscore.

Er is één gerandomiseerde studie gevonden die het effect van toevoegen van diazepam aan pethidine probeert te verhelderen (Elder et al. 1969). 195 patiënten kregen pethidine (dosering onbekend) en 197 pethidine met 20mg diazepam. Er waren geen verschillen in de duur van de partus en de hoeveelheid bloedverlies. De auteur meldt dat er ook geen verschillen waren in de neonatale apgarscore na 1, 5 en 10 minuten maar data worden niet gegeven. Wel kwam

misselijkheid en braken minder frequent voor in de diazepam groep (41 versus 58 procent). In hoeverre dit betekenis heeft is de vraag: genoemde incidenties zijn erg hoog, de manier waarop de data verzameld zijn is onbekend. Er is in deze studie geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van de pijnbehandeling.

### **Conclusie Pethidine combinatie met sedativa**

Combinatie van Pethidine met fenothiazines geeft geen effectievere pijnbehandeling. Combinatie van pethidine met diazepam vermindert de kans op misselijkheid en braken.

### **Pethidine, misselijkheid en braken**

Misselijkheid en braken zijn de meest gemelde bijwerkingen van Pethidine tijdens de bevalling. Om de echte incidentie te bepalen zijn 2 eerder genoemde placebo gecontroleerde studies helaas weinig behulpzaam. DeKornfeld et al. 1964 geeft deze incidentie niet, Tsui et al. 2004 meldt een incidentie van 8.3% voor braken maar onduidelijk is of dit gedurende de hele baring is of alleen tijdens de 30 minuten waarin de VAS scores zijn verzameld.

Een alternatieve strategie is om de incidentie van misselijkheid en braken te herleiden uit de vele studies die diverse opiaten onderling vergelijken. Nadeel is dat een deel van misselijkheid en braken ook door de bevalling zelf veroorzaakt kan worden. Deze strategie zal dus een overschatting geven van de ware incidentie. Als we de review van Bricker et al. 2002 als uitgangspunt nemen en alle studies waarbij Pethidine IM wordt vergeleken met ander opiaten IM optellen krijgen we een totaal van 1372 patiënten die Pethidine IM tijdens de baring kregen toegediend. De incidentie van braken varieerde in de diverse studies van 5 -31%. Voor de hele groep zijn er 262 patiënten die braakten (19%).

De Cochrane review van Anim- Somuah et al. (2006) vergelijkt de epiduraal met systemische opiaten, hierbij doet zich in de opiatengroep misselijkheid en braken voor bij 16%. Dit verschilt overigens niet significant van de epiduraalgroep.

### **Conclusie Pethidine, misselijkheid en braken**

De incidentie van door Pethidine veroorzaakte misselijkheid en braken is onbekend. De kans dat misselijkheid of braken zich voordoet bij een bariende die Pethidine krijgt toegediend is 15-20%.

### **Pethidine sedatie**

Bij de evaluatie van deze bijwerking doen zich dezelfde problemen voor als bij misselijkheid. Bovendien wordt sedatie niet uniform gedefinieerd en gediagnosticeerd. DeKornfeld et al. (1964) meldt dat "drowsiness" optrad bij tweederde van de Pethidine groep en bij eenderde van de placebogroep. Tsui et al. (2004) treft sedatie, zoals gediagnosticeerd door de verloskundige, aan bij 64% van de Pethidine en 12% van de placebo patiënten.

Bekijken we opnieuw de groep van Bricker et al. 2002 zoals hierboven beschreven dan geeft dit 897 patiënten waarbij "sleepiness or drowsiness" is vastgesteld. De incidentie hiervan varieerde in de studies van 6-67%. In totaal wordt de bijwerking bij 381 patiënten gemeld (42%). In de RCT van Howell (Howell 2001) die epiduraal (n=173) vergeleek met Pethidine (n=171) gaf 30% in de Pethidine groep aan zich erg slaperig gevoeld te hebben. Dit verschilde niet van de epiduraal groep.

### Conclusie Pethidine sedatie

De werkelijke door Pethidine veroorzaakte incidentie van sedatie is onbekend. De kans dat sedatie zich voordoet bij een barende die Pethidine krijgt toegediend is 30 - 60%.

### Pethidine neonatale effecten

Net als bij de volwassene veroorzaakt Pethidine bij de neonat spierslapte en ademdepressie. De mate waarin dit gebeurt is afhankelijk van de gebruikte dosering en het interval tussen toediening en geboorte.

Klassiek is in dit verband de studie van Shnider (Shnider et al. 1964). De studie betreft een retrospectief cohort onderzoek van 650 vrouwen die tijdens de bevalling eenmalig Pethidine toegediend kregen. Het betrof ongestoorde bevallingen à terme. De incidentie van lage Apgarscore en pH is verhoogd ten opzichte van een controle groep indien de partus tussen 1 en 3 uur na de toediening van Pethidine 75 of 100mg plaatsvond. Voor Pethidine 50mg was dit effect alleen aantoonbaar in het tweede uur.

Er zijn enkele studies die de suggestie wekken dat Pethidine ook subtiele verschillen in het neonatale gedrag kan geven in de eerste weken na de geboorte. Hier kunnen echter nauwelijks conclusies aan verbonden worden, omdat er geen een gerandomiseerde studie is naar deze effecten. Zeer vaak zijn behalve Pethidine ook andere medicamenten toegediend en de gebruikte testmethoden zijn onvoldoende gevalideerd.

Ook de invloed van opiaten op borstvoeding is onvoldoende gestructureerd onderzocht. Gerandomiseerde studies ontbreken ook hier. Een tamelijk recente retrospectieve cohort studie is wel beschikbaar (Riordan 2000). De studie beschrijft 129 moeder-kind paren. De wijze waarop het cohort is gevormd is niet beschreven. De kinderen in de groep zonder pijnstilling tijdens de bevalling laten betere scores zien voor "zuiggedrag". Op een schaal van 12 is dit 11.1 vs 8.5. Er is geen verschil tussen de opiaten groep en de epiduraal groep. Een meer objectieve parameter als totale duur van de borstvoeding laat geen verschil zien tussen wel of geen pijnstilling tijdens de partus.

Er zijn ook enkele meldingen in de literatuur die een verband leggen tussen het gebruik van opiaten tijdens de bevalling en latere verslavingsproblematiek bij het kind (Jacobson 1990, Nyberg 2000). De verklaring hiervoor is het fenomeen van imprinting. Beide studies hebben als voornaamste probleem dat meestal sprake is van blootstelling aan een combinatie van medicatie, dus behalve opiaten ook barbituraten en Entonox. Uit deze twee studies komt naar voren dat met name veelvuldig gebruik van meerdere medicamenten een verhoogd risico geeft op latere verslavingsproblematiek. Er is ook een studie bekend (Jacobson 1998) die concludeert dat gebruik van opiaten tijdens de partus de kans op suicide op latere leeftijd verkleint.

### Conclusie Pethidine neonatale effecten

Er zijn aanwijzingen dat Pethidine ademdepressie kan veroorzaken bij de neonat direct na de geboorte vooral als de laatste dosering 1 tot 3 uur voor de geboorte is gegeven. De literatuur over de mogelijk (midden-) lange termijn effecten van opiaten tijdens de bevalling is van onvoldoende kwaliteit om een conclusie te rechtvaardigen.

## Epidurale analgesie

### Samenvatting van de literatuur

Epidurale perinatale pijnbehandeling is wereldwijd een veel toegepaste techniek, waar ruimschoots onderzoek naar gedaan is.

In een recente Cochrane-review hebben Anim-Somuah et al. (2006, issue 3) 21 gerandomiseerde klinische trials, (N=6664), beoordeeld. In deze review werden de effectiviteit van epidurale pijnbehandeling tijdens de baring en de neveneffecten op moeder, kind en baringsbeloop geanalyseerd en vergeleken met niet-epidurale respectievelijk geen pijnbehandeling. In 20 van de 21 studies werd in de controlegroepen gebruik gemaakt van systemisch toegediende opiaten. Hierbij werd in 88.4% van de gevallen pethidine iv of im toegediend, al dan niet gecombineerd met N2O of andere vorm van pijnbehandeling. In 7.9% werd gebruik gemaakt van een ander opiaat en in 3.7% werd geen enkele vorm van pijnbehandeling gegeven.

### De voornaamste conclusies uit deze meta-analyse zijn als volgt

- Primaire maternale effecten:
  - Beleving van de barenden ten aanzien van pijnreductie: vrouwen in de epidurale groep ervoeren een betere pijnreductie dan de controlegroep (gewogen gemiddelde verschil van -2,60 bij een 95% BI van -3,82 tot -1,38, VAS schaal van 0 tot 10; 1 studie, N=105,
  - Er was een verhoogd risico op een vaginale kunstverlossing in de epiduraalgroep (587/3044) vergeleken met de niet epiduraalgroep (442/3118) (RR 1,38 95% BI 1,24 tot 1,53, NNT 20, 17 trials, N=6162).
  - 3. Sectio Caesarea: Er was **geen** significant verschil tussen de epiduraal- en controlegroep met betrekking tot de incidentie van sectio caesarea (RR 1,07 95% BI 0,93 tot 1,23 20 studies, N=6534).
  - Tevredenheid van barenden met de pijnreductie: er bleek geen significant verschil tussen de epiduraal- en controlegroep te bestaan (RR 1,18 95% BI 0,92 tot 1,50, 5 trials, N=1940).
  - Prevalentie van rugklachten bij de vrouwen na 6-26 maanden (2 trials, N=814): er kwam geen significant verschil naar voren tussen de epiduraal- en controlegroep.
- Primaire neonatale effecten:
  - Apgar score na 5 minuten < 7: er was geen verschil tussen de epiduraal- en controlegroep (RR 0,70 95% BI 0,44 tot 1,10 14 trials, N=5363).
- Secundaire maternale effecten:
  - Bevallingsduur: Vergeleken met de controlegroep hadden de barenden na epiduraal analgesie een significant langere uitdrijvingstijd (gewogen gemiddelde verschil 15.55 minuten 95% BI 7,46 tot 23,63 11 trials, N=3580).
  - De maternale beleving van pijnreductie was zowel in de ontsluitings- als de uitdrijvingsfase beter in de epiduraalgroep (Visueel Analoge Schaal (VAS) 0 -100, ontsluitingsfase gewogen gemiddelde verschil -15,67 95% BI van - 16,98 tot -14,35; uitdrijvingsfase -20,75 95% BI -22,50 tot -19,0, 2 trials, N=164)
  - Behoeftes aan aanvullende pijnbehandeling: de vrouwen in de epiduraalgroep hadden significant minder vaak behoefte aan aanvullende pijnbehandeling (RR 0,05 95% BI 0,02 tot 0,17 15 trials, N=6019). Voor deze variabele bestond significante heterogeniteit.
  - De tijd tussen de start van de pijnbehandeling en het bereiken van voldoende pijnreductie was in de epiduraalgroep significant korter (RR -6,70 95% BI -8,02 tot - 5,38 1 trial, N=82).
  - Hypotensie. Vrouwen in de epiduraalgroep hebben een significant grotere kans op

hypotensie (RR 20,9 95% BI 4,83 tot 83,64 7 trials, N= 2759). Hypotensie zoals gedefinieerd door de verschillende auteurs: er was sprake van significante heterogeniteit.

- Motorisch blok. Vrouwen in de epiduraalgroep hebben een grotere kans op ontstaan van motorische blokkade (RR 31,71 95% BI 4,16 tot 241,99 2 trials, N=322).
- Vrouwen met epidurale analgesie hebben een verhoogd risico op urineretentie (RR 17,05, 95% BI 4,82 tot 60,39 3 trials, N= 283). De incidentie van blaascatheterisatie verschilde echter niet significant tussen beide groepen (RR 1,81 95% BI van 0,44 tot 7,46, 2 trials N=1103).
- Maternale temperatuurstijging. Vrouwen in de epiduraalgroep hebben een verhoogd risico op een lichaamstemperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (RR 3,67 95% BI 2,77 tot 4,86 3 studies, N=1912).
- Oxytocine. Vrouwen in de epiduraalgroep hadden een verhoogd risico op het gebruik van oxytocine. (RR 1,18 95% BI van 1,03 tot 1,34 11 trials, N= 4551).
- Wanneer bij barenden met epidurale analgesie een sectio caesarea werd uitgevoerd bleek vaker de indicatie foetale nood te zijn gesteld (RR 1,42 95% BI 0,99 – 2,03).
- Er werden geen verschillen gevonden met betrekking tot het gevoel van controle over de bevalling, het optreden van postnatale depressie, misselijkheid en braken, jeuk, sufheid, amniotomie en hoofdpijn.
- Secundaire neonatale effecten
  - Na epidurale analgesie is het risico op een pH < 7.20 in het navelstrengbloed kleiner dan in de controle groep (RR 0,80 95% BI 0,66-0,96 6 trials, N=2774).
  - Na epidurale analgesie is de naloxonbehoefte bij de pasgeborene significant lager vergeleken met de controlegroep (RR 0,13 95% BI 0,08-0,21 8 trials, N=2373).
  - Er was geen verschil in de incidentie van meconiumhoudend vruchtwater. Ook het risico van opname op de neonatale care was niet verschillend

Leighton et al. (2002) beoordeelden in een systematische review de effectiviteit van epidurale pijnbehandeling tijdens de bevalling en de maternale en neonatale effecten.

Uiteindelijk werden 14 gerandomiseerde, gecontroleerde klinische trials (N= 4324) en 2 prospectieve cohortstudies (N=397) geselecteerd. Van de controlegroep kreeg 93% pethidine als pijnstilling. 10 van de studies uit deze review zijn ook opgenomen in de eerder beschreven Cochrane review van Amin et al..

De voornaamste bevindingen van Leighton et al. zijn:

- Maternale effecten:
  - Epidurale analgesie bewerkstelligt effectieve pijnbehandeling op een VAS schaal 0 - 100 (gewogen gemiddelde verschil VAS- 40 in de ontsluitingsfase  $p < 0,0001$  N=2031; gewogen gemiddelde verschil VAS- 29 in uitdrijvingsfase,  $p < 0,001$  N=1062).
  - Het relatieve risico op een vaginale kunstverlossing na epidurale pijnbehandeling is verhoogd ten opzichte van de controlegroep (OR 2,08 95% BI 1,48-2,93 11 trials N=3653), maar na correctie voor problematische baringen bestond er geen significant verschil meer tussen beide groepen (OR 1,53 95% BI 0,29-8,08 N=1080).
  - Er werd geen verschil in incidentie van sectio caesarea tussen beide groepen gevonden (OR 1,00 95% BI 0,77-1,28 N=4324).
  - Pijnbehandeling door middel van epidurale analgesie leidde tot een grotere patiënttevredenheid vergeleken met de controlegroep (OR 0,27 95% BI 0,19-0,38,  $p < 0,001$  6 trials, N=1919).

- De incidentie van hypotensie was hoger in de epiduraalgroep vergeleken met de controlegroep (OR 74,2 95% BI 4,0-1375,  $p < 0,001$  3 trials, N=1684). Hypotensie was in één trial niet omschreven, in een tweede als “een systolische bloeddruk  $< 25\%$  van de uitgangswaarde” en in een derde trial als “een systolische bloeddruk  $< 25\%$  van de uitgangswaarde óf een systolische bloeddruk  $< 100$  mmHg”.
- Maternale temperatuurstijging  $\geq 38^\circ$  C kwam significant vaker voor in de epidurale groep (OR 5.6, BI 95% 4.0 – 7.8;  $p < 0.001$ ; 3 trials; n= 1713).
- Ten aanzien van lage rugklachten kon noch na 3 maanden (OR 1,0 95% BI 0,6 tot 1,6 N=313) noch na 12 maanden (OR 1,4 95% BI 0,9 tot 2,3 N= 324) een significant verschil worden geconstateerd.
- Neonatale effecten:
  - Een Apgar score 1 min  $< 7$  werd minder vaak na epiduraal analgesie gevonden (OR 0,54 95% BI 0,35 tot 0,82  $p < 0,05$  5 trials, N=2015).
  - Er was geen verschil in Apgar score 5 min  $< 7$  (OR 0,54 95% BI 0,23-1.26 8 trials, N=2545). De naloxonbehoefte van de pasgeborene was geringer na epiduraal analgesie (OR 0,20 95% BI 0,10-0,44  $p < 0,01$  4 trials, N=1177).
- Er konden geen significante verschillen worden aangetoond met betrekking tot de volgende uitkomsten: afwijkend CTG (cardiotocografie foetaal hartritme), het optreden van meconiumaspiratie, lage pH waarden in de art. umbilicalis en de incidentie van ernstige asfyxie.
- De duur van de uitdrijvingsfase nam significant toe in de epiduraalgroep (gewogen gemiddelde verschil 15 minuten 95% BI 9-22  $p < 0,05$  8 trials, N=2171).
- De noodzaak tot stimulering van de baring m.b.v. oxytocine nam significant toe na epiduraal analgesie (OR 2,80 95 % BI 1,89 tot 4,16  $p < 0,05$ ).
- Een verband tussen epiduraal analgesie en incontinentieklachten op langere termijn werd niet gevonden.

Lieberman et al. (2002) beschrijft in een expert opinion – review de onbedoelde effecten van epidurale analgesie tijdens de bevalling. Haar beschouwing is geen systematische review en in de resultaten komt het gebruik van meta-analyse technieken niet expliciet naar voren. Dit resulteert in een lager evidence niveau, vandaar dat van dit artikel alleen de elementen zijn samengevat die andere auteurs niet hebben beschreven.

### **Neonatale effecten van epiduraal gerelateerde maternale koorts.**

Een verhoogde maternale temperatuur leidt tot temperatuurstijging van de foetus. Er zijn studies die wijzen op een directe associatie tussen hyperthermie en foetale hypoxie, metabole acidose en hypotensie. Lieberman beschrijft in haar review 2 studies die ze eerder heeft uitgevoerd naar de neonatale effecten van koorts. Samenvattend concludeert Lieberman dat de meeste neonatale bijwerkingen reversibel zijn. Het mogelijke verband met een verhoogd risico op het optreden van convulsies is van grotere importantie. Convulsies zijn de belangrijkste predictor van latere neurologische schade bij a-terme geboren kinderen. Verder onderzoek is noodzakelijk.

### **Hyperbilirubinemie**

Zeven studies werden geëvalueerd, die allen een verhoogd risico lieten zien op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene na epidurale analgesie (RR's van 1,5 tot 2,1, OR's 1,5 en 3,6) op. In 4 studies was de associatie significant. De klinische betekenis van deze bevinding is onduidelijk.

## **Retinabloeding**

Lieberman beschrijft 2 studies naar het optreden van retinabloedingen. Deze komen met name voor na vaginale bevallingen, maar zijn relatief zeldzaam in het geval van sectio caesarea. Op grond van de beperkte literatuur wordt gesteld dat er geen verschil is in de incidentie van neonatale retinabloedingen tussen barenden die wel of geen epidurale analgesie hebben gehad.

## **Neonataal gedrag / neurologische effecten**

Er werden 11 studies beoordeeld die gericht waren op evaluatie van neonataal gedrag / neurologische effecten. Samenvattend concludeerde Lieberman dat er geen grote verschillen zijn tussen de epiduraal- en opioïdgroepen. Kinderen uit de epiduraalgroep lijken beter te scoren op auditieve oriëntatie en tolerantie van geluid, kinderen uit de opioïdgroep hebben een betere spiertonus.

## **Aanbevelingen epidurale analgesie**

Epidurale analgesie is, wat de balans tussen effectiviteit van de pijnbehandeling en de veiligheid voor moeder en kind betreft, superieur aan systemische analgesie, en wordt daarom aanbevolen als pijnbehandeling van eerste keuze.

De vrouw dient geïnformeerd te worden over het feit dat epidurale analgesie gepaard gaat met een grotere kans op de noodzaak van oxytocinegebruik, een langere uitdrijvingsduur, een grotere kans op een vaginale kunstverlossing, een verhoogde kans op hypotensie, motorisch blok en urineretentie.

Epidurale analgesie gaat gepaard met een verhoogde kans op maternale temperatuurstijging: de vrouw dient geïnformeerd te worden over het feit dat, afhankelijk van klinische bevindingen, bij het vaststellen van een temperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  antibiotica behandeling nodig kan zijn, de kinderarts zonodig wordt geraadpleegd voor het neonataal sepsisprotocol en overplaatsing van de pasgeborene naar de afdeling neonatologie noodzakelijk kan zijn.

De werkgroep adviseert om het tijdstip van het starten van epidurale analgesie durante partu niet te laten afhangen van de mate van ontsluiting in centimeters.

De werkgroep adviseert om epiduraal analgesie bij voorkeur te continueren tijdens de uitdrijving, gebruikmakend van lage concentraties lokaal anesthetica. Tijdens het persen is het vermijden van motorische blokkade echter essentieel. Bij spierkrachtverlies kan het nodig zijn de epidurale analgesie te onderbreken dan wel de concentratie (dosering) van het lokaal anestheticum verder te verlagen.

## **Remifentanil**

### **Effectiviteit vergeleken met epidurale analgesie**

Slechts de gerandomiseerde dubbelblinde trial van Volmanen et al (2008), waarin remifentanil wordt vergeleken met epiduraal analgesie, is voor analyse beschikbaar. De gemiddelde VAS -score tijdens contracties is in deze studie bij EA significant lager dan bij remifentanil PCA. Echter de beide methoden van pijnstilling werden als geheel niet significant verschillend beoordeeld.



### Veiligheid voor moeder en kind

In vrijwel alle studies wordt gewezen op het risico van maternale ademhalingsdepressie durante partu. Sedatie, zuurstof saturatiedaling en zelfs apneu zijn gerapporteerd (Blair et al 2001, Thurlow et al 2002, Volikas et al 2005, Blair et al 2005, Volmanen 2002, Waring et al 2007). Verder moet voor een juiste afweging worden vermeld dat ook zonder analgesie perioden van saturatiedaling durante partu zijn beschreven (Griffin et al 1995).

De placentaire passage van remifentanil is snel. Beïnvloeding van het foetaal hartritme patroon durante partu is beschreven (Volikas et al 2005). Ook het risico op neonatale ademdepressie post-partum is potentieel aanwezig. Dit is beschreven na inductie met (oa) remifentanil van algeheel anesthesie voor sectio cesarea (Ngan-Kee et al 2006). Neonatale ademdepressie in deze studie werd omschreven als mild en van voorbijgaande aard.

### Dosering en achtergrondinfusie

Studies van voldoende omvang die de optimale dosering van bolus en achtergrondinfusie onderzoeken zijn beperkt. In een kleine "dose-finding" studie (N=20) komen Volmanen et al. (2002) op een gemiddelde effectieve PCA- bolus van 0.4 µg/kg met een lock-out tijd van 1-2 minuten.

Het gebruik van achtergrond infusie is controversieel. Een gerandomiseerde trial (n=22) beschrijft de resultaten van PCA-bolussen 0.25 µg/kg, lock-out 2 minuten, gecombineerd met een achtergrondinfuus van 0.025 – 0.1 µg/kg/min (Balki et al. 2007). Dit resulteerde in een lage incidentie van 5 % "rescue epiduraal" analgesie. Echter, in een ander overzichtsartikel wordt de voorkeur uitgesproken over een bolus techniek zonder achtergrond infuus: 40 µg in 20 sec met een lock-out tijd van 2-min (Hill 2008).

### Potentiële voordelen

In vergelijking met pethidine lijkt PCA-remifentanil minstens zo effectief en ontbeert daarbij waarschijnlijk de nadelige neonatale effecten van pethidine. Opvallend is dat, ook als de objectieve pijnscores niet verschillen (Blair et al. 2005), de maternale satisfactie over de gebruikte pijnstilling in het voordeel van remifentanil uitvalt. Het is denkbaar dat het euforiserend effect van kort werkende opiaten hierbij een rol speelt. Ook sluit de gevonden patiënt tevredenheid aan bij de wens van de barende om invloed te hebben op de pijnbehandeling ("in control"). De snelle beschikbaarheid van remifentanil is ook van voordeel. Onder zorgvuldige protocollering, kan in principe snel en eenvoudig pijnbehandeling worden gestart. Remifentanil is hierbij echter geen vervanger voor epiduraal analgesie. Als EA niet mogelijk of relatief gecontra-indiceerd is (antistolling, wervelkolom afwijkingen) kan remifentanil PCA een alternatief zijn.

### Potentiële nadelen

Remifentanil is een opiaat met een zeer sterke en snel intredende werking, dit heeft tot gevolg dat overdosering in zeer korte tijd (minder dan 60 seconden) kan leiden tot ernstige bijwerkingen in de vorm van een ademstilstand. Dit vereist dat remifentanil alleen toegepast kan worden onder volledige monitoring van moeder en kind met de directe mogelijkheid tot beademing en resuscitatie en dan alleen door hulpverleners met de juiste expertise en scholing. De volgende maatregelen en monitoring worden aanbevolen: separate toediening van remifentanil, onafhankelijk van bijkomende medicatie, door oa. gebruik te maken van

terugslag klepjes (“one-way-valves”) in de veneuze lijn, automatische niet-invasieve bloeddrukmeting (NIBP), continue meting van O<sub>2</sub> saturatie m.b.v. een pulsoxymeter, temperatuur, ademfrequentie, sedatiescore en de onmiddellijke beschikbaarheid van O<sub>2</sub> toediening, kapbeademing, reanimatie- en uitzuigmateriaal

### **Tot slot**

De vakgroepen gynaecologie en anaesthesiologie hebben in samenspraak gekozen om **geen** Remifentanil PCA pomp in het assortiment op te nemen. Dit gezien het feit dat epidurale analgesie wat betreft de balans tussen effectiviteit van de pijnbehandeling en de veiligheid voor moeder en kind, superieur is ten opzichte van systemische analgesie. Daarnaast is in Mei 2014 een document (standard operating procedure) verschenen, geschreven door een werkgroep van NVA, NVOG, KNOV en NVZA waarin staat beschreven dat het gebruik van remifentanil alleen wenselijk is wanneer een contra-indicatie bestaat tegen epidurale analgesie.

### **Datum protocol**

Gepubliceerd in 2014, laatst herzien in 2018

### **Bronvermelding/literatuurverwijzing**

Richtlijn medicamenteuze pijnbehandeling tijdens de bevalling 2008  
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie