

Dr. M. van Dijk

Universitair hoofddocent, onderzoekspsycholoog, afdeling Kinderchirurgie en Kindergeneeskunde, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

T.G. de Leeuw

Kinderanesthesioloog, afdeling Anesthesiologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Prof.dr. K.M. Allegaert

Kinderarts-neonataloge, afdeling Kinderchirurgie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Dr. C.M.G. Keyzer-Dekker

Kinderchirurg, afdeling Kinderchirurgie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Dr. S.H.P. Simons

Kinderarts-neonataloge, afdeling Kindergeneeskunde, subdivisie Neonatologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Prof.dr. D. Tibboel

Kinderarts-intensivist, afdeling IC Kinderen, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

LEERDOELEN

Na het bestuderen van dit artikel weet u welke analgetica geschikt zijn voor postoperatieve pijnbestrijding na operaties bij pasgeborenen en zuigelingen. U kunt een geschikt pijnmeetinstrument kiezen voor dagelijks gebruik bij deze patiëntengroep en ziet in dat pasgeborenen en zuigelingen een aangepast pijnmanagement nodig hebben.

TREFWOORDEN

Postoperatieve pijn, pasgeborenen, pijnmeting, pijnmanagement.

SAMENVATTING

Pasgeborenen hebben soms operaties nodig die niet uitgesteld kunnen worden. Optimale pijnbestrijding na de operatie vereist een combinatie van pijnmeting en pijnbehandeling. Vanaf 2016 is postoperatieve pijnmeting ook voor kinderen onder de zes jaar als prestatie-indicator vastgelegd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De COMFORT-gedragsschaal is gevalideerd om pijn te meten na operaties bij pasgeborenen en zuigelingen. Postoperatieve pijnbehandeling bestaat voornamelijk uit intraveneuze morfine of paracetamol met aangepaste doseringen voor mate van prematuriteit. De afgelopen jaren is er toenemend aandacht voor geneesmiddelen studies bij pasgeborenen. Het is belangrijk dat de pijnbestrijding effectief en veilig is zonder bijwerkingen of nadelige effecten op de korte en lange termijn.

POSTOPERATIEF PIJN- MANAGEMENT IN DE EERSTE MAANDEN NA DE GEBOORTE

INLEIDING

Operaties bij prematuur geboren baby's, pasgeborenen en zuigelingen zijn voorbehouden aan speciale kindercentra in Nederland. De beschikbaarheid van gespecialiseerde kinderanesthesiologen en een neonatale en/of kinderchirurgische intensive-care-unit (ICU) is een van de voorwaarden, omdat nogal eens intensieve monitoring en nabeademing vanwege toegediende opiaten noodzakelijk is. Er is de afgelopen jaren veel aandacht geweest voor de mogelijk nadelige gevolgen voor de neurologische

ontwikkeling van anestheticagebruik op jonge leeftijd. Daar zijn aanwijzingen voor uit dierexperimenteel onderzoek, en dit heeft in de praktijk geleid tot een meer opiaat-gebaseerde anesthesie voor à terme en prematuur geboren kinderen.^{1,2} Ook is hierdoor opnieuw discussie op gang gekomen over het gebruik van locoregionale technieken bij wakkere neonaten^{3,4} of het gebruik van wondinfusiekatheters, waarbij de operatiewond postoperatief met lokale anesthetica wordt geïrrigeerd.^{5,6}

Daarnaast werd in de VS in 2015 geadviseerd om operaties zo mogelijk uit te stellen tot na het derde levensjaar.⁷ In hetzelfde jaar bleek echter uit een internationale RCT dat korter dan 1 uur anesthesie met sevofluraan voor een liesbreukhersteloperatie in het eerste levensjaar niet geassocieerd was met nadelige gevolgen op de leeftijd van twee jaar in vergelijking met een ‘wakkere’ locoregionale techniek.²

Toch zijn veel operaties niet zo lang uit te stellen (zie tabel 1). Ingrepen vanwege een aangeboren darmafwijking zijn meestal urgent, terwijl uitstel van andere ingrepen (bijvoorbeeld schisis) kan leiden tot slechtere functionele resultaten. In alle gevallen geldt dat optimale anesthesie en analgesie moet worden bereikt tijdens en na de operatie.

In dit hoofdstuk geven we een overzicht van het pijnmanagement na een operatie bij deze speciale patiëntengroep, met onderscheid tussen pijnmeting en farmacologische pijnbestrijding. Ten slotte beschrijven we de langetermijngevolgen van pijnervaringen en van morfinegebruik op de neonatale leeftijd. Figuur 1 geeft een overzicht van de verschillende termen die worden gebruikt bij te vroeg geboren pasgeborenen.

CASUS

We hebben te maken met een prematuur geboren jongetje dat bij 25 weken zwangerschapsduur en geboortegewicht 750 gram op de leeftijd van 1 week het klinisch beeld van een necrotiserende enterocolitis (NEC) ontwikkelde. De NEC vereiste een exploratieve laparotomie: vanwege een

diagnose	soort operatie(s)
aangeboren afwijkingen	
<i>hart</i>	
rechter en linker hypoplastisch hartsyndroom	norwoodprocedure en opwerken voor een fontanprocedure
transpositie van de grote vasten	arteriële switch
coarctatie	end-to-end-anastomose
hypoplastische aortaboog	boogcorrectie
<i>gastro-intestinaal</i>	
oesofagusatresie	sluiten fistel, aanleg end-end-anastomose (thoroscopisch of open thoracotomie)
duodenumatresie	duodeno-duodenostomie
atresie van dunne darm en colon	resectie aangedane deel met aanleg anastomose of tijdelijk stoma
anorectale malformatie	indien nodig aanleg tijdelijk colostoma met slijmfistel
m. hirschsprung	indien nodig aanleg tijdelijk stoma, bij 3-4 maanden laparoscopische pull-through
gastroschisis	primair sluiten of plaatsen silastic matje of silobag
minor omfalokèle	primair sluiten of plaatsen matje
congenitale hernia diafragmatica	primair sluiten defect of m.b.v. patch (thoroscopisch of via laparotomie) indien ECMO noodzakelijk: veno-veneuze of art-veneuze canules plaatsen in de hals
hernia inguinalis	breukzakresectie
schisis	sluiten defect
verworven aandoeningen	
necrotiserende enterocolitis/ focaal intestinale perforatie/ meconiumileus	darmresectie aangedane deel met aanleg anastomose of tijdelijk stoma, waarna t.z.t. opheffen stoma
pylorushypertrofie	pyloromyotomie

Tabel 1 Voorbeelden van diagnoses en operaties die niet uit te stellen zijn

ileumperforatie werd 4 cm ileum verwijderd en werd een dubbelloops ileostoma aangelegd. Postoperatief werd nog i.v. morfine gegeven met zo nodig fentanylbolussen rond de wondverzorging.

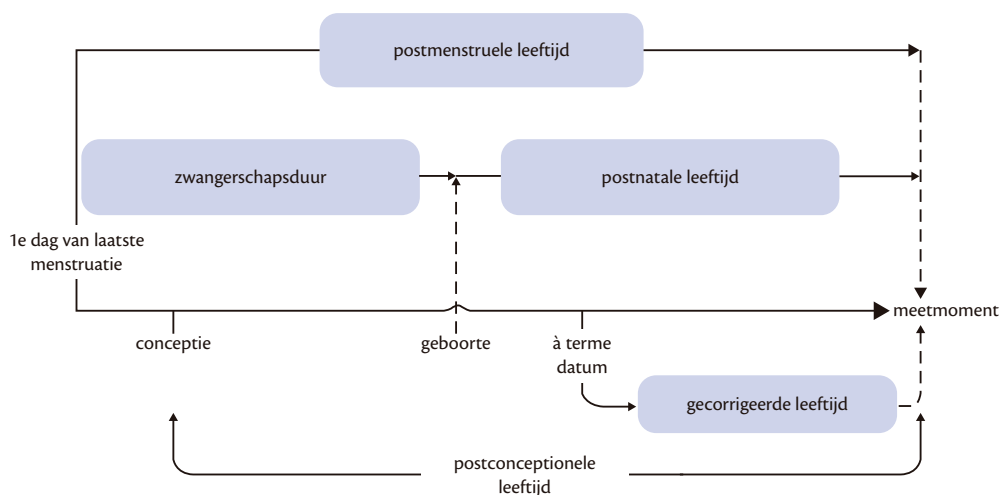
Op de leeftijd van 4 maanden werd het ileostoma opgeheven, waarbij een deel van de laparotomiewond werd geopend en een end-to-end-anastomose werd aangelegd. De patiënt kreeg in eerste instantie alleen i.v. paracetamol, maar de COMFORT-gedragsscores van 16 tot 19, gecombineerd met NRS-pijn van 6, wezen nog op pijn. Daarom werd morfine i.v. gedurende 48 uur met succes toegevoegd. Figuur 2 laat de 240 COMFORT-gedragsscores zien tijdens de 94 dagen op de IC. Meestal werd er 2-4x per dag gescoord. Bij hoge scores werd er meestal binnen een uur een nameting gedaan om te bekijken of een pijnreducerende interventie zinvol was geweest. De horizontale rode stippellijnen laten zien dat voor de IC-Neonatalogie een COMFORT-score van 14 of hoger als te hoog wordt gezien. De lijn bij 17 of hoger is de afkapwaarde die gehanteerd wordt bij à terme pasgeborenen na operaties. Van alle COMFORT_{neo}-scores was 90% 13 of lager; bijna 97% van de NRS pijnscores was 3 of lager.

POSTOPERATIEVE PIJNMETING

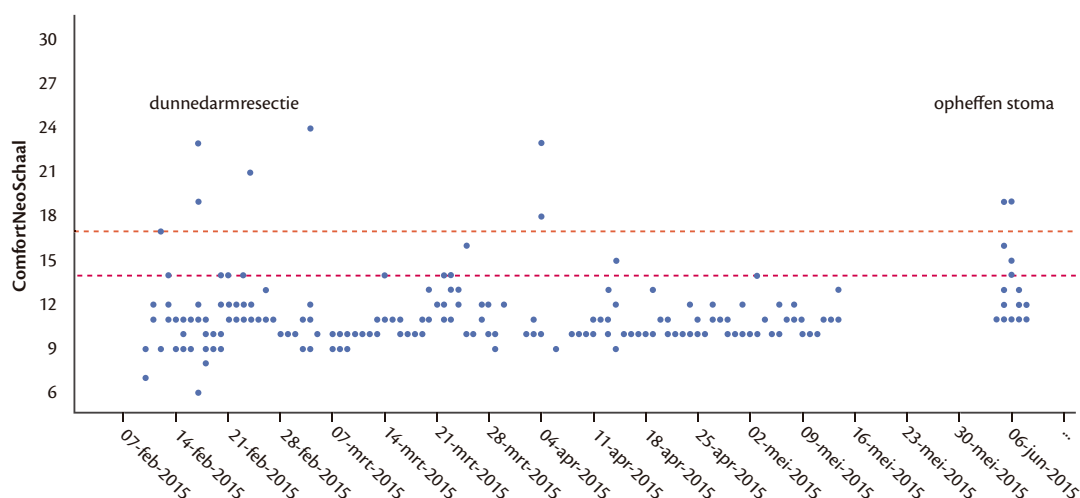
De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft postoperatieve pijnmeting vanaf 2003 aangewezen als een van de prestatie-indicatoren voor de kwaliteit en veiligheid van zorg in ziekenhuizen.⁸ Oorspronkelijk betrof dit alleen patiënten ouder dan 6 jaar, maar in de basisset prestatie-indicatoren van 2016 is ook postoperatieve pijnmeting bij jonge kinderen opgenomen en wordt verwezen naar de Richtlijn 'Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen' van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde uit 2007.⁹

Er bestaat geen gouden standaard voor pijnmeting bij jonge kinderen; gedrag zoals huilen, gezichtsuitdrukking en lichamelijke onrust wordt vaak in pijnmeetinstrumenten gebruikt, maar dat alleen is niet afdoende. Er moet ook gekeken worden naar factoren die bijvoorbeeld onrustig gedrag kunnen verklaren, zoals geen goede beademing, convulsies of andere neurologische problemen. Daarnaast kunnen zuigbehoefte, honger, een natte luier, of veel lawaai en fel licht onrust veroorzaken. Wat betreft de oorzaak van onrust kan de manier waarop een kind reageert op de verzorging duidelijkheid geven, bijvoorbeeld als lichaamsbeweging pijn lijkt te doen.¹⁰ In tabel 2 wordt een selectie gegeven van pijnmeetinstrumenten die gevalideerd zijn voor pasgeborenen en/of zuigelingen voor het inschatten van de postoperatieve pijn; een aantal daarvan wordt ook genoemd door de IGZ. Sommige instrumenten zoals de CRIES combineren gedragsobservatie met fysiologische parameters zoals hartslag en bloeddruk. Voor het meten van postoperatieve pijn hebben fysiologische parameters echter een beperkt nut omdat ze sterk worden beïnvloed door andere factoren, zoals de cardiorespiratoire conditie.¹¹

Een voordeel van een ander pijnmeetinstrument, de COMFORT-gedragsschaal, is dat deze ook gevalideerd is voor jonge kinderen met het downsyndroom, een groep waarbij vaker chirurgische ingrepen nodig zijn vanwege de hogere incidentie van aangeboren hart- en darmafwijkingen.¹² Ook is de COMFORT-gedragsschaal responsief; dit betekent dat minder pijn na het geven van (extra) pijnstilling ook tot uiting komt in een lagere score, zoals wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond.¹³ Ter illustratie geeft figuur 2 de COMFORT-gedragsschaal gecombineerd met de NRS pijn.



Figuur 1 Termen die worden gebruikt bij te vroeg geboren pasgeborenen.



Figuur 2 COMFORT-gedragsscores tijdens de 94 dagen op de IC.

pijnmeetinstrument	inhoud	doelgroep
CRIES ⁶³	huilen, gezichtsuitdrukking, slaappatroon, zuurstofbehoefte, verhoogde hartslag of bloeddruk	premature* en à terme pasgeborenen
FLACC ^{64,65}	gedragingen	2 maanden tot 7 jaar
CHIPPS ⁶⁶	huilen, gezichtsuitdrukking, houding romp en benen, motorische onrust	0 tot 4 jaar
COMFORT _{neo} ⁶⁷	alertheid, kalmte/agitatie, huilen (bij niet-beademde kinderen) of ademhalingsreactie (bij beademde kinderen), lichaamsbeweging, gezichtsuitdrukking, spierspanning	(premature) pasgeborenen
COMFORT-gedragsschaal ^{11,12**}	alertheid, kalmte/agitatie, huilen (bij niet-beademde kinderen) of ademhalingsreactie (bij beademde kinderen), lichaamsbeweging, gezichtsuitdrukking, spierspanning	0 tot 3 jaar

* validatie vanaf 32 weken zwangerschapsduur.

** CRIES: Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression, Sleepless
 CHIPPS; Childrens' and Infants' Postoperative Pain Scale

Tabel 2 Gevalideerde postoperatieve pijnmeetinstrumenten voor pasgeborenen en zuigelingen. Op de website

<http://www.comfortassessment.nl/web/index.php> is een instructiemodule te vinden voor de Nederlandse COMFORT-gedragsschaal

Er wordt ook onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van instrumenten die zich richten op veranderingen in het sympathisch zenuwstelsel. Een voorbeeld is de *Skin conductance algesimeter*⁸ die de huidgeleiding meet via sensoren onder de voetzool of handpalm.¹⁴ Een tweede voorbeeld is de *Analgesia nociception index*⁸ die gebaseerd is op de variabiliteit in de hartslag.¹⁵ Het nadeel hierbij is echter dat het sympathisch zenuwstelsel zowel op pijn als op stress reageert en dat het dus nog steeds lastig is om pijn te onderscheiden van stress of onrust. De resultaten van wetenschappelijk onderzoek bij jonge kinderen zijn tot nu toe wisselend en implementatie van dit soort instrumenten in de dagelijkse praktijk is nog niet realistisch.

Maar hoe kan pijnmeting nu het beste gecombineerd worden met pijnbestrijding na operaties? En dan zo dat dit ook daadwerkelijk in de praktijk uitgevoerd wordt? In centra waar operaties bij kinderen worden uitgevoerd is een 'dedicated' team van behandelaars wenselijk die zich verantwoordelijk stellen voor het postoperatieve pijnbeleid. Deze behandelaars, bestaande uit artsen en verpleegkundigen, bepalen zelf welk pijnmeetinstrument voor welke leeftijdsgroep gebruikt wordt. Ook dient men overeen te komen hoe vaak pijnmetingen uitgevoerd worden. Het is belangrijk om extra metingen te doen als men pijn vermoedt én na het toedienen van extra pijnmedicatie. Afhankelijk van de toedieningsvorm van het analgeticum moet deze nameting worden gedaan binnen

intraveneus startdoserings éénmalig	20 mg/kg/dosis	20 mg/kg/dosis	20 mg/kg/dosis	20 mg/kg/dosis
onderhoudsdoserings	20 mg/kg/dag in 2 doses	30 mg/kg/dag in 3 doses	40 mg/kg/dag in 4 doses	60 mg/kg/dag in 4 doses
maximale dagdoserings				4 g/dag en per gift 1 g
intraveneuze toediening:	De paracetamol intraveneuze oplossing wordt toegediend als een 15-minuten intraveneus infuus. Het minimum interval tussen iedere toediening dient 4 uur te zijn			
	<1500 gram	vanaf 1500 gram	à terme neonaat	1 maand-18 jaar
morfine intraveneus				
oplaaddoserings	50 µg/kg	100 µg/kg	50 µg/kg/dosis in 60 min.	100 µg/kg/dosis in 5-10 min
onderhoudsdoserings	5 µg/kg/uur	10 µg/kg/uur	12,5-25 µg/kg/dag continu infuus	25 µg/kg/dag continu infuus
maximale onderhoudsdoserings	20 µg/kg/uur	20 µg/kg/uur		
			neonaat vanaf 36 weken zwangerschapsduur en > 1500 gram - 12 maanden	
intraveneus oplaaddoserings			100 µg/kg/uur	
onderhoudsdoserings <10 dagen postnataal 11 dagen- 1 jaar			1,25 µg/kg ^{1,5} /uur 2,5 µg/kg ^{1,5} /uur	

Roze gearceerde velden: doseringsadvies van de afdeling IC-Neonatalogie van het Erasmus MC gebaseerd op lichaamsgewicht

Groen gearceerde velden: doseringsadvies van de afdeling IC-Kinderen van het Erasmus MC: let op medicatie voor gewicht in kg tot de macht 1,5

Tabel 3 Doseringsadviezen

15 minuten (bij intraveneuze toediening) of na 30 minuten (orale toediening). Dit wordt helaas vaak vergeten omdat men denkt 'er iets aan gedaan te hebben'. Het voordeel van een nameting is echter dat behandelaars in volgende diensten ook kunnen terugvinden hoe het effect van de interventie was.

Om regelmatige pijnmetingen te laten beklijven is het essentieel dat de scores ook echt gebruikt worden voor afbouwen of ophogen van analgetica. Ook moet nieuw personeel worden geïnformeerd over het pijnmanagementprotocol.

Het is belangrijk om eerst niet-farmacologische interventies uit te voeren omdat die afdoende kunnen zijn en een medicamenteuze behandeling dan niet meer nodig is. Ter illustratie: honger, dorst of zuigbehoefte kan bij een baby ook een oorzaak zijn van huilen na de operatie. Het geven van een speen kan dan helpen, of het geven van een flesje in de nacht na de operatie als het kind niet misselijk is. Tijdens het perioperatieve spreekuur kan men ouders adviseren om bij de opname een vertrouwd speeltje, doekje, muziek of dekentje mee te geven om zoveel mogelijk een vertrouwde omgeving te creëren.

FARMACOLOGISCHE PIJNBESTRIJDING

Helaas zijn nog maar weinig middelen voor postoperatieve pijnstilling officieel geregistreerd voor pasgeborenen en prematuren, zodat men vaak off-label medicatie gebruikt waarvan de effectiviteit en veiligheid niet of nauwelijks wetenschappelijk onderbouwd is.¹⁶⁻¹⁹ We bespreken de meest gebruikte middelen bij pasgeborenen en jonge zuigelingen, met de nadruk op enkele leeftijdsspecifieke aspecten. Voor leeftijdsspecifieke doseringen en eigenschappen verwijzen we graag naar het kinderformularium (www.kinderformularium.nl) en tabel 3. In tabel 3 zijn de meeste doseringen gebaseerd op het kinderformularium, maar voor intraveneuze morfinedoediening bij prematuren zijn er nog geen adviezen in het kinderformularium. De adviezen voor prematuren (roze velden in de tabel) zijn gebaseerd op lichaamsgewicht en zijn afkomstig van de IC-Neonatalogie van het Erasmus MC-Sophia. Voor à terme neonaten wordt het advies in het groene veld toegepast op de IC-Kinderen van het Erasmus MC-Sophia; het is gebaseerd op een aantal PK-studies.^{20,21} Paracetamol is de eerste keuze bij milde pijn en kan ook worden gebruikt om de doses

van opioïden na grote of pijnlijke operaties te verlagen. Wat betreft de opioïden is het meest bekend over morfine en fentanyl. Daarnaast zijn er nog enkele alternatieven die minder goed zijn onderzocht en verwacht men steeds meer van locoregionale analgesie.

PARACETAMOL

Met de introductie van intraveneuze paracetamol is dit middel nu ook geschikt voor de allerkleinste premature neonaten; het kan dus na iedere operatie worden gegeven. Paracetamol heeft mogelijk cyclo-oxygenase-2 (Cox-2) remmende eigenschappen maar werkt ook in op het serotonerge systeem. Paracetamolmetabolieten hebben mogelijk ook effect op endogene cannabisreceptoren.²²⁻²⁷ Voor de klinische praktijk is het vooral relevant dat paracetamol pijnstillend is via het centraal zenuwstelsel, wat betekent dat het eerst in de hersenen moet doordringen. Dit verklaart ook het tijdsinterval tussen de toediening van paracetamol en het pijnstillend effect. Na orale toediening heeft paracetamol een biobeschikbaarheid van bijna 100%. Na rectale toediening is de biobeschikbaarheid significant lager (50%; spreiding 24-98%), ook bij pasgeborenen.²⁸⁻³⁰ Dit kan gecompenseerd worden door een hogere dosis. Helaas is ook de spreiding in resorptie groot (24-98%), zodat de dosis/concentratiecurve minder exact te voorspellen is. Daarom is de rectale route minder geschikt voor herhaald toedienen (>24 à 28 uur).

Paracetamol is veilig bij premature baby's vanaf 32 weken postmenstruele leeftijd mits de dosering wordt aangepast, omdat de klaring bij prematuren en pasgeborenen lager is dan bij oudere kinderen.³¹ Men heeft al doseringen voor kinderen jonger dan 32 weken voorgesteld, maar deze zijn nog niet gevalideerd en veilig bevonden. Er zijn aangepaste doseringsschema's beschikbaar voor oraal, rectaal of intraveneus gebruik (zie het kinderformularium).

Uit onderzoek van Ceelie en collega's blijkt dat met intraveneus toegediende paracetamol als eerste keuze analgeticum na grote operaties bij kinderen tot 1 jaar (behalve hartoperaties) een lagere dosis morfine als rescue-medicatie nodig was dan met een continu morfine infuus.³² Een voorbeeld van een postoperatief pijnprotocol voor kinderen van 0 tot 1 jaar met i.v. paracetamol en i.v. bolus morfine als rescue-medicatie is te vinden op de website van Comfort Assessment.*

Wat betreft de veiligheid van paracetamol op de korte termijn is er geen reden om te vrezen voor levertoxiciteit en hemodynamische effecten.²⁸ Voor wat betreft de

veiligheid op de lange termijn moeten we erop wijzen dat toediening van paracetamol tijdens de zwangerschap of in het eerste levensjaar mogelijk verband houdt met atopie³³ en ontwikkelingsstoornissen.³⁴

NSAID'S EN COX-2-REMMERS

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) hebben antipyretische, pijnstillende en anti-inflammatoire effecten omdat ze de activiteit van COX-enzymen remmen. NSAID's zijn een zeer geschikt onderdeel van multimodale analgesie, ook bij kinderen.³⁵ Het gebruik van NSAID's anders dan voor sluiten van de ductus arteriosus wordt in Nederland aanbevolen pas vanaf de leeftijd van 3 maanden (ibuprofen) of 4 maanden (diclofenac). Dit vanwege een mogelijk verhoogde kans op pulmonale hypertensie³⁶ en nadelige effecten op nierfunctie en trombocytenuitstrooming.³⁷ Het gebruik van selectieve COX-2-remmers voor postoperatieve pijnbestrijding bij pasgeborenen en prematuren moet voorlopig worden ontraden omdat hierover nog te weinig informatie beschikbaar is.

OPIOÏDEN

Ook voor pasgeborenen blijven opioïden momenteel de standaard na grote operaties. Morfine en fentanyl zijn de twee meestgebruikte opioïden voor postoperatieve pijnbestrijding, al zijn er ook rapporten over kort- en ultrakortwerkende opioïden, zoals sufentanil, alfentanil en remifentanil. Vanuit farmacokinetisch standpunt kan worden aanbevolen om bij morfine en fentanyl een oplaaddosis (vaak preoperatief) toe te dienen, omdat het distributievolume bij pasgeborenen hoog is. De onderhoudsdosis bij pasgeborenen is vaak wat lager dan bij kinderen of volwassenen in verband met de lagere klaring. Mogelijke bijwerkingen op de korte termijn van deze opioïden zijn obstipatie, urineretentie, hypotensie en ademhalingsdepressie. Deze bijwerkingen komen meer voor bij premature pasgeborenen en dienen goed gemonitord te worden na de operatie.

Morfine kan intermitterend maar ook als continu infuus worden toegediend. Uit onderzoek is gebleken dat tot 10 dagen postnatale leeftijd een lagere dosis volstaat dan daarna.²⁰

Bij gebruik van fentanyl is er minder kans op hypotensie, obstipatie of urineretentie dan bij morfine, maar dan is er wel langer behoefte aan beademing. Daarom is fentanyl minder geschikt voor postoperatief gebruik.^{38,39}

ANDERE MEDICAMENTEN: DEXMEDETOMIDINE

Er wordt veel verwacht van dexmedetomidine. Dit is een selectieve α_2 -adrenerge receptoragonist die naast sedatieve

* <http://www.comfortassessment.nl/web/index.php/publications/protocols/postoperative-pain-protocol-picu-patients-0-1-year/>

eigenschappen ook analgetische eigenschappen bezit. Er is in Nederland echter nog beperkte klinische ervaring met dit middel bij neonaten en prematuren. Een aantal studies lijkt aan te geven dat het middel goed getolereerd wordt en veilig te gebruiken is bij pasgeborenen en prematuren ouder dan 28 weken zwangerschapsduur.^{40,41}

LOCOREGIONALE TECHNIEKEN EN WONDKATHETERS MET LOKALE ANESTHETICA

Uit grootschalige studies is bekend dat locoregionale en centrale zenuwblokkade voor postoperatieve pijnbestrijding bij kinderen veilig is.⁴²⁻⁴⁵

Hoewel het gebruik van epidurale katheters bij pasgeborenen ook onder ervaren kinderaanesthesiologen nog altijd een punt van discussie is,⁴⁶ heeft echogeleide plaatsing van deze blokkades de veiligheid verder verhoogd.^{47,48} Plaatsing van een epidurale katheter op thoracaal niveau kan op basis van de huidige literatuur (nog) niet worden aanbevolen vanwege het risico op ruggenmergletsel. Als alternatief kan een caudale katheter echogeleid tot thoracaal niveau worden opgeschoven.⁴⁹

Voor continue infusie kan men gebruik maken van bupivacaïne, levo-bupivacaïne of ropivacaïne, al dan niet in combinatie met een opiaat.

Een epiduraal of caudaal 'single shot' van additiva zoals clonidine (2 µg/kg) om de werking van het lokale anestheticum te verlengen wordt pas aanbevolen bij een leeftijd boven de 3 maanden. Het gebruik van deze methoden bij pasgeborenen en prematuren blijft echter voorbehouden aan anesthesiologen met ruime ervaring met deze technieken bij kinderen.

Recent is voorgesteld meer gebruik te maken van caudale/epidurale en spinale technieken bij wakkere pasgeborenen met gebruik van EMLA of sedatie; dit om algehele anesthesie en intubatie te vermijden. Er moet echter een voorbehoud worden gemaakt, omdat de beschreven sedatietechniek de grens tussen sedatie en algehele anesthesie benadert, geen betrouwbare capnografie mogelijk is en verder een veilige luchtweg niet voldoende kan worden gegarandeerd.^{3,50,51}

Daarentegen lijkt het gebruik van wondinfusiekatheters met lokale anesthetica in plaats van systemische opiaten of caudale-epidurale katheters veelbelovend. Hiermee kan goede en veilige postoperatieve analgesie worden verkregen, mits de plasmaspiegels beneden de toxische drempelwaarden blijven.^{5,6,52}

LANGETERMIJNGEVOLGEN VAN NEONATALE PIJN

Er zijn aanwijzingen dat pijnprykkels – en daarom ook onvoldoende pijnbestrijding – in de premature of neonatale levensfase de normale ontwikkeling van het

centraal zenuwstelsel beïnvloeden en hiermee iemands pijngevoeligheid mogelijk veranderen.⁵³⁻⁵⁵ In recent onderzoek bleek neuropathische pijn bij zenuwschade op de heel vroege kinderleeftijd niet voor te komen, maar wel op oudere leeftijd. Dit kan te maken hebben met het feit dat de respons van het zenuw-omhullende gliaweefsel verschuift van anti-inflammatoir op heel vroege leeftijd naar pro-inflammatoir op de adolescentenleeftijd. Hierdoor zou zenuwschade bij de jongste kinderen onopgemerkt blijven en zich mogelijk op latere leeftijd presenteren als onverklaarbare of 'functionele' pijn.^{56,57}

LANGETERMIJNGEVOLGEN VAN NEONATAAL MORFINEGEBRUIK

Een Nederlands cohort van oorspronkelijk 150 kinderen die in de eerste week van het leven in een randomized controlled trial óf i.v. morfine continu óf placebo kregen, werd onderzocht op de leeftijd van 5 en 8/9 jaar. Op de leeftijd van 5 jaar bleken de kinderen die meer morfine hadden gekregen in de trial slechter te presteren op het onderdeel 'visuele analyse' van een IQ-subtest.⁵⁸ Bij 8/9 jaar was dit niet meer het geval en het executief functioneren (zoals planning en organisatie) van deze kinderen was zelfs iets beter dan dat van kinderen uit de placebogroep.⁵⁹ Er waren geen verschillen in pijngevoeligheid en neurologisch functioneren tussen beide groepen.⁶⁰ Daarentegen bleek uit een pilotstudie van 19 kinderen die in de zg. NEOPAIN-trial hadden meegedaan dat de 14 kinderen die morfine hadden gekregen meer sociale problemen en problemen met het kortetermijngeheugen hadden op de leeftijd van 5-7 jaar dan de 5 kinderen in de placebogroep.⁶¹ De onderzoeksgroep van Grunau neemt het aantal pijnlijke handelingen en de morfineconsumptie op de neonatale leeftijd mee als covariabelen in haar analyses en concludeert dan dat de morfineconsumptie het gedrag ('internalizing behavior') op de leeftijd van 5-7 jaar negatief beïnvloedt.⁶² Maar het lastige is dat dit morfinegebruik ook samenhangt met de mate van ziek zijn. Het is dus altijd de vraag of latere gevolgen toe te schrijven zijn aan het medicatiegebruik of aan de fysieke conditie van de pasgeborene.

REFERENTIES

- Inspectie voor de Gezondheidszorg. De Basisset-kwaliteitsindicatoren ziekenhuizen 2016. 2015; Available from: http://www.igz.nl/Images/IGZ%20Basisset%20kwaliteitsindicatoren%20ziekenhuizen%202016_tcm294-367407.pdf.
- Allegaert K, Van den Anker JN. Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability. *Neonatology* 2014; 105(4): 344-49.
- Krekels EH, Tibboel D, De Wildt SN, Ceelie I, Dahan A, Van Dijk M, Danhof M, Knibbe CA. Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(6): 553-63.
- Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(10): 915-21.
- Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015; 77: 24-30.