

Nederlands tijdschrift voor

# anesthesiologie

## Optimizing perioperative physical therapy care in major elective surgery to improve surgical outcome in high-risk patients: the Better in, Better out™ concept

B.C. Bongers, J.J. Dronkers,  
E.H.J. Hulzebos, T.J. Hoogeboom,  
W.F. Buhre, N.L.U. van Meeteren

volume 29,  
december 2016

5

- **24-uurs-diensten in een 24-uurs-business?!**  
M. Klimek, H.P.A. van Dongen

### Ritsema van Eck award 2016

- **The Nociceptive Level: a reliable new parameter to detect noxious stimuli during anesthesia?**  
C.H. Martini, M. Niesters, A. Dahan
- **Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery**  
T.C.D. Rettig, L. Verwijmeren, I.M. Dijkstra, D. Boerma, E.M.W. van de Garde, P.G. Noordzij
- **The Cost and Outcome analysis of Medical Emergency Teams (the COMET study), a Dutch multicentre trial to evaluate the effectiveness of Rapid Response Systems**  
J. Ludikhuizen, A. H. Brunsveld-Reinders, M. G.W. Dijkgraaf, E. de Jonge
- **Perioperatieve overwegingen bij een patiënte met anorexia nervosa**  
M.D. Hellinga, M.I.E. van Poelgeest, L.P.H.J. Aarts
- **Morfine intrathecaal bij sectio caesarea**  
N.P. Monteiro de Oliveira  
**PRO:** N.H. Sperna Weiland  
**CON:** L.W. van Velzen
- **Onderzoeksmethodologie: Toekomstvisie en impact voor het anesthesiologisch onderzoek**  
J.S.H.A. Koopman, J.A.M. Labout



Prof. Dr. E.A.J. Joosten, *hoofdredacteur*  
Prof. Dr. B. Preckel, *plaatsvervangend hoofdredacteur*

Officiële uitgave van  
de Nederlandse Vereniging  
voor Anesthesiologie

**inhoud**Nederlands tijdschrift voor  
**anesthesiologie****editorial**

132

**Eine dieke merci!**

E.A.J. Joosten

**waan van de dag**

133

**24-uurs-diensten in een 24-uurs-business?!**

M. Klimek, H.P.A. van Dongen

**onderzoek**

134

**Optimizing perioperative physical therapy care in major elective surgery to improve surgical outcome in high-risk patients: the Better in, Better out™ concept**

B.C. Bongers, J.J. Dronkers, E.H.J. Hulzebos, T.J. Hoogeboom, W.F. Buhre, N.L.U. van Meeteren

**Ritsema van Eck award 2016**

140

**The Nociceptive Level: a reliable new parameter to detect noxious stimuli during anesthesia?**

C.H. Martini, M. Niesters, A. Dahan

**Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery**

T.C.D. Rettig, L. Verwijmeren, I.M. Dijkstra, D. Boerma, E.M.W. van de Garde, P.G. Noordzij

**The Cost and Outcome analysis of Medical Emergency Teams (the COMET study), a Dutch multicentre trial to evaluate the effectiveness of Rapid Response Systems**

J. Ludikhuize, A.H. Brunsveld-Reinders, M.G.W. Dijkgraaf, E. de Jonge

**case report**

153

**Perioperatieve overwegingen bij een patiënte met anorexia nervosa**

M.D. Hellinga, M.I.E. van Poelgeest, L.P.H.J. Aarts

**pro-con debat**

157

**Morfine intrathecaal bij sectio caesarea**

N.P. Monteiro de Oliveira

**PRO:** N.H. Sperna Weiland**CON:** L.W. van Velzen**onderzoeksmethodologie**

163

**Toekomstvisie en impact voor het anesthesiologisch onderzoek**

J.S.H.A. Koopman, J.A.M. Labout

## colofon

Het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Het stelt zich ten doel om door middel van publicatie van overzichtsartikelen, klinische en laboratoriumstudies en casuïstiek, de verspreiding van kennis betreffende de anesthesiologie en gerelateerde vakgebieden te bevorderen.

### REDACTIE

**Hoofdredacteur:** Prof. Dr. E.A.J. Joosten.

**Plaatsvervangend hoofdredacteur:**

Prof. Dr. B. Preckel.

**Redacteurs:** Dr. P. van Beest, Dr. J. Bijker, Dr. A. Bouwman, Dr. P. Bruins, Prof. Dr. A. Dahan, Dr. H. van Dongen, Dr. J.P. Hering, Dr. S. Dieleman, Dr. J.S. Jainandunsing, Prof. Dr. M.W. Hollmann, Dr. R.V. Immink, Dr. M. Klimek, Dr. A. Koopman, Dr. M. Kox, Dr. M.D. Lancé, Dr. F. Van Lier, Prof. Dr. S.A. Loer, Prof. Dr. G.J. Scheffer, Dr. M.F. Stevens, Dr. B. in 't Veld, Dr. M. van Velzen, Prof. Dr. K. Vissers.

Voor informatie over adverteren en het reserveren van advertentieruimte in het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie: [www.breener.nl](http://www.breener.nl)

### REDACTIE-ADRES

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
Domus Medica, Mercatorlaan 1200, 3528 BL  
Utrecht; [www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl)

### INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij vindt u op [www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl) of kunt u opvragen bij de redactie of de uitgever: [ntva@anesthesiologie.nl](mailto:ntva@anesthesiologie.nl)

### OPLAGE

2.500 exemplaren, 5x per jaar

Het NTvA wordt uitsluitend toegezonden aan leden van de NVA. Adreswijzigingen: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Postbus 20063, 3502 LB Utrecht, T 030-2823385, F 030-2823856, Email [nva@anesthesiologie.nl](mailto:nva@anesthesiologie.nl)

### PRODUCTIE

**Eldering Studios:**

Ontwerp: Dimitry de Bruin  
Eindredactie & bladcoördinatie:  
Monique de Mijtenaere

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie® is een wettig gedeponeerd woordmerk van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijzen, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

## editorial

E.A.J. Joosten, Prof. Dr.  
Hoofdredacteur NTvA  
Maastricht UMC+  
[bert.joosten@mumc.nl](mailto:bert.joosten@mumc.nl)

# Eine dieke merci!

**G**eachte lezer,

Het is december en dat betekent dat dit het laatste issue van ons tijdschrift van dit jaar is. Het is een prima issue geworden.

Hadden we de vorige keer de abstracts van onze succesvolle Wetenschapsdag in Rotterdam dan hebben we nu de samenvattingen van de drie winnaars van de Ritsema van Eck award 2016. U kunt nu zelf beoordelen op welk een hoog niveau het anesthesiologische onderzoek in Nederland zich bevindt. En natuurlijk hoop ik dat u het eens kunt zijn met de keuze van de selectiecommissie om deze artikelen uit te kiezen en als winnaars neer te zetten.

Daarnaast het hoofdartikel van dit issue: een bijdrage vanuit het MUMC+ te Maastricht. Een belangrijk stuk omdat de ontwikkeling en onderzoek naar het "Better in, Better out" (BiBo)-concept direct rondom de anesthesioloog plaatsvindt. Het is een essentieel onderdeel van onze actuele situatie en toekomst. Het verkorten van de postoperatieve complicaties, waaronder pijn, door een betere en gerichtere preoperatieve intake (-periode) en training zal onderzocht moeten worden. Dat dit soort onderzoek en de uitkomsten daarvan een grote rol gaan spelen in de toekomst en in de coördinatie en planning van het perioperatieve proces staat zonder twijfel vast. Ik hoop dan ook u in de toekomst verdere onderzoeksbevindingen op dit gebied te kunnen blijven melden. Verder wil ik speciaal de aandacht vestigen op de bijdrage onderzoeksmethodologie. Het is het laatste artikel



in een reeks waarbij collega's Labout en Koopman de achtergronden en inzichten in de statistische uitwerking van data hebben toegelicht. Het is een voortreffelijke serie artikelen geworden die ik niet alleen de

beginnend, maar ook de gevorderde onderzoeker/anesthesioloog zeer aanraad. Hun laatste artikel in deze serie is getiteld "Toekomstvisie en impact voor anesthesiologisch onderzoek" en geeft een goed inzicht in wat ons te wachten staat. Ik denk dat, als het al geen "eye-opener" is voor u als lezer, het dat zeker zal worden. Over Big Data en Learning based Medicine naast (het alom geprezen) Evidence based Medicine. Absoluut aanbevolen en misschien wel verplichte leesstof voor ons allen!

Aan het einde van het jaar is het gebruikelijk alle auteurs te bedanken voor hun bijdragen aan het NTvA. Bij deze, en zoals ze in het Limburgse zeggen: "eine dieke merci". Ik wil verder alle leden van het NTvA oproepen om goede wetenschappelijke bijdrages te (blijven) leveren: het is per slot van rekening uw tijdschrift.

Omdat de dagen toch korter worden en omdat we meer binnen zitten in deze tijd van het jaar is er alle gelegenheid de artikelen in dit issue van het NTvA rustig en goed door te nemen. Daar kan het dus niet aan liggen!

Ik wens u, namens de gehele redactie, prettige Kerst, een goede jaarwisseling en natuurlijk veel leesplezier,

*Bert Joosten*  
Hoofdredacteur

- 1 Dr., Erasmus MC, Rotterdam  
2 Dr., St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein

## CONTACTINFORMATIE

Erasmus MC  
Dr. M. Klimek  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
Email m.klimek@erasmusmc.nl

## Belangenverstrengelingen:

M. Klimek; geen.  
H.P.A. van Dongen; geen.

# 24-uurs-diensten in een 24-uurs-business?!

Dr. M. Klimek <sup>1</sup>

Dr. H.P.A. van Dongen <sup>2</sup>

Wie de afgelopen maanden de media heeft gevolgd kan het niet gemist hebben: er is een discussie ontstaan over de nog steeds gangbare praktijk dat medische specialisten 24-uurs-diensten draaien. Geen twijfel, de zorg is een 24-uurs-business: bevallingen, traumata en andere spoedgevallen houden zich niet aan de kantooruren, en er zijn al voorbeelden van ziekenhuizen, die geplande operatieve ingrepen 's nachts uitvoeren om zo overdag de druk van het programma op de capaciteit van de OK te reduceren. Dit wordt zelfs beschouwd als een "... safe solution for daytime overcrowded operating rooms" [1].

Resultaten aangaande urgente colorectale chirurgie, waarbij juist de patiënten die 's nachts geopereerd werden een kortere ziekenhuisopname hadden, ondersteunen deze denkwijze [2]. Dit komt waarschijnlijk door de kortere wachttijden preoperatief met het gevolg dat de patiënt in een minder slechte toestand op dit nachtelijk uur verschijnt op de operatietafel. Als de resultaten van de 's nachts geopereerde patiënten toch zo goed zijn en deze resultaten geen evidente redenen aanleveren om de nachtelijke uren te mijden, dan moeten wij misschien meer naar deze chirurgen kijken. Er is onderzoek gedaan bij chirurgen die na een drukke nachtdienst in de dag-uren hierop volgend een laparoscopische galblaasverwijdering mochten/moesten opereren. En het resultaat verbaast ons niet echt: geen reden tot zorg over de veiligheid als men naar complicaties, conversies of doden kijkt [3]. Ook andere studies bevestigen dit soort gegevens, waarbij

het toch weer verrassend is, dat blijkt uit een studie dat toch bijna 20% van de patiënten die door uitgeslapen chirurgen zijn geopereerd een complicatie ontwikkelen [4]. Op de stelling "Ook moe ben ik nog effectief in het management van kritieke incidenten" reageerden in een onderzoek 47% van de anesthesiologen, zelfs 70% van de chirurgen, maar alleen 26% van de gevraagde vliegtuigpiloten bevestigend [5]. De vraag is of je gedurende 24 uur je aandacht continu en bewust kunt richten op het primaire patiëntenproces. Bovendien zijn we allen verschillend en hebben we allemaal een bepaalde mate en niveau van concentratie in ons. Een slechte concentratie kan worden veroorzaakt door bijvoorbeeld het vermoeid zijn in een slecht verlichte chaotische operatiekamer gedurende langdurige laparoscopische chirurgie.

Werken kost energie, zowel mentaal als fysiek. Het is bekend dat vermoeidheid leidt tot verminderd cognitief functioneren en verminderde motivatie, verminderde waakzaamheid (monitoring!), en verminderd leervermogen en oplossingsgericht zijn. Het is een waan te denken dat een vermoeide anesthesioloog zijn verminderd vermogen om adequaat te functioneren nog zelf goed kan inschatten! Vele kleine en ook grote verkeersongevallen vinden plaats na een langdurige drukke dienst van specialisten en medewerkers op het operatiekamercomplex. Een alternatief voor doorwerken is overdragen, maar hiervan weten wij ook, dat iedere overdracht bij de anesthesie het risico op *in-hospital* mortaliteit en morbiditeit dramatisch verhoogt [6, 7].

En hier komen we weer terug bij de waan van de dag: iedereen weet, dat vermoeidheid je prestatie vermindert,

maar toch komt het in onderzoek binnen de geneeskunde het er niet echt uit! En het alternatief – de zorg overdragen – lijkt dan weer gevaarlijker dan 'gewoon even doorwerken'. Wij, als anesthesiologen, moeten op basis van het beschikbaar onderzoek concluderen, dat we de patiënt-veiligheidsargumenten niet kunnen (en beter ook niet moeten) gebruiken, als we af willen van 24-uurs-diensten. En of we dat willen, en of dit verstandig is zal deze bijdrage ook niet oplossen, we willen gewoon wat gespreks- en denkstof aanleveren. We zijn het aan onszelf en ook aan onze patiënten verplicht om IEDERS gezondheid te bewaken.

Maar als je wel van die 24-uurs-diensten af wilt? Wat is er verkeerd aan om gewoon als professional zelf te besluiten dat het op gegeven moment genoeg is. 24 uren of nog langer in het ziekenhuis door te moeten brengen is misschien wel het 'oude werken'? Of men dan aan het einde van de dienst bij binnenkomst van de aflos ook direct alles laat vallen en een uitleiding of overplaatsing van een patiënt naar de IC niet toch nog even zelf uitvoert om een extra overdrachtsmoment te voorkomen, is, en blijft dan nog steeds een professionele keuze. Maar ook 13-uurs-diensten zijn voor de dokter/anesthesioloog zelf waarschijnlijk nog steeds gezonder dan 24-uurs-diensten...

## REFERENTIES

1. Turrentine F.E. et al., *J Trauma* 2010;69:313-9.
2. Fernandes S. et al., *Int J Colorectal Dis* 2016;31:525-33.
3. Vinden C. et al., *JAMA* 2013;310:1837-41.
4. Govindarajan A. et al., *NEJM* 2015;373:9 27 august.
5. Sexton J.B. et al., *BMJ* 2000;320:745-9.
6. Saager L. et al., *Anesthesiology* 2014;121:695-706.
7. Hudson C.C.C. et al., *J Cardiothor Vasc Anesth* 2015;29:11-6.

**onderzoek**

# Optimizing perioperative physical therapy care in major elective surgery to improve surgical outcome in high-risk patients: the Better in, Better out™ concept

**Bart C. Bongers, PhD** <sup>1</sup>

**Jaap J. Dronkers, PT, PhD** <sup>2,3</sup>

**Erik H.J. Hulzebos, PT, PhD** <sup>4</sup>

**Thomas J. Hoogeboom, PT, PhD** <sup>5</sup>

**Prof. Wolfgang F. Buhre, MD, PhD** <sup>6</sup>

**Prof. Nico L.U. van Meeteren, PT, PhD** <sup>1,7</sup>

- 1 Department of Epidemiology, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Care And Public Health Research Institute (CAPHRI), Maastricht University, Maastricht.
- 2 Department of Physical Therapy, Gelderse Vallei Hospital, Ede.
- 3 Institute of Human Movement studies, Faculty of Health Care, University of Applied Sciences Utrecht, Utrecht.
- 4 Child Development & Exercise Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht.
- 5 Radboud university medical center, Radboud Institute for Health Sciences, IQ healthcare, Nijmegen.
- 6 Department of Anaesthesia and Pain Therapy, Maastricht University Medical Center, Maastricht.
- 7 Topsector Life Sciences & Health/ Health~Holland, Den Haag.

**CONTACT INFORMATION**

Dr. B.C. Bongers, PhD  
Maastricht University  
Department of Epidemiology  
UNS40 room 3,564  
PO Box 616  
6200 MD Maastricht  
Email [bart.bongers@maastrichtuniversity.nl](mailto:bart.bongers@maastrichtuniversity.nl)  
T +31 43 388 22 36  
F +31 43 388 41 28

**Funding:** not applicable.

**Conflict of interest:** none declared.

**Keywords:** high-risk patients, major elective surgery, physical fitness, physical functioning, postoperative outcome, prehabilitation.

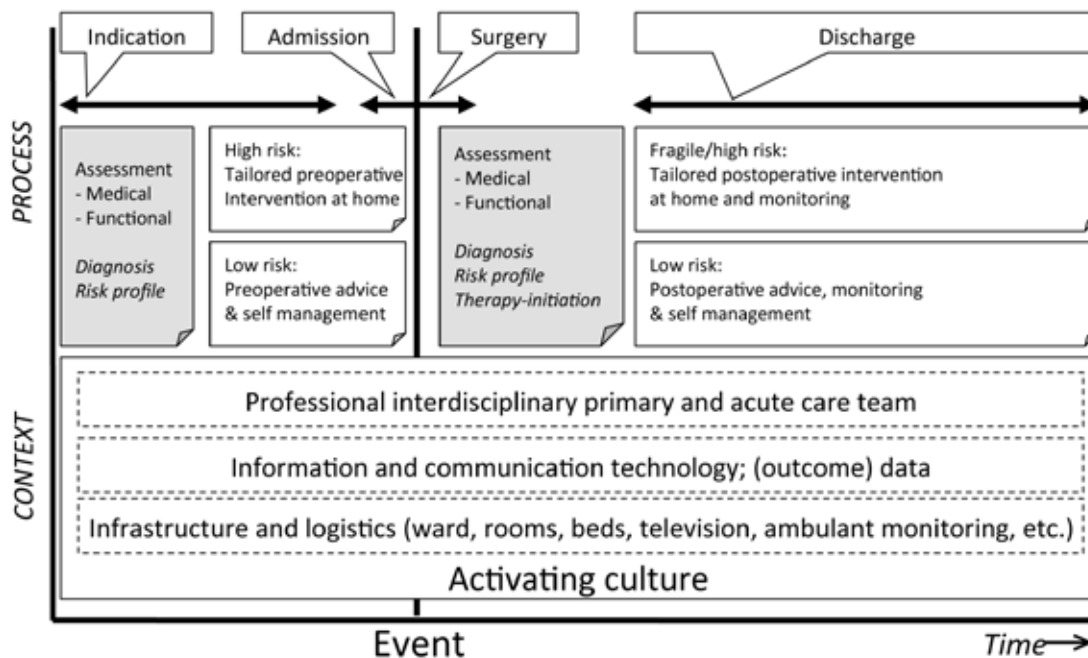


Figure 1. Comprehensive overview of the continuum of care: its process steps in time (upper panel) and more continuous contextual ingredients (lower panel). The process starts with medical and functional assessments to identify high- and low-risk patients, in both the preoperative and postoperative phases, so that the best interventions can be implemented. The contextual ingredients – team, technology and infrastructure – should provide a proactive culture where and when possible throughout the entire perioperative period. Adapted, by permission, from [3].

**Introduction**

Frail elderly patients undergoing major surgery experience a decrease of physical capacity due to their hospital stay and surgery [1]. This affects the risk of postoperative complications and their performance of activities, independence and participation. A variable fraction of the patients already experience such a decrease before surgery [2], because of their specific disease and a more generally seen sedentary “sit, wait and see approach” of these patients themselves, their relatives, his or her (in)formal caregivers and the health care sector towards frail elderly patients. After surgery, they can be faced with complications, extensive post-surgery rehabilitation and even re-admittance to the hospital.

The Better in, Better out™ (BiBo™) strategy was developed to reduce these risks through the optimization and professionalization of periopera-

**THE BETTER IN, BETTER OUT™ (BIBO™) STRATEGY AND ZONMW**

Pearls from ZonMw are awarded to projects that stand out in several respects. In 2009, ZonMw awarded “The Pearl” to dr. Erik Hulzebos and prof. dr. Nico van Meeteren for the BiBo™-project “Pre-Operative Respiratory physical Therapy-(the PORT study)”. The PORT study showed that high-risk patients who participated in high-intensity inspiratory muscle training in the two weeks before they underwent open coronary artery bypass graft surgery significantly reduced their risk for developing a postoperative pulmonary complication. In 2011, van Meeteren was nominated by ZonMw for “The Pearl of the Pearls” for the BiBo™-concept.

tive hospital care in a physically activating context (see Figure 1). BiBo™ includes the 1) implementation of preoperative risk stratification, 2) preoperative advice and recommendations about the importance of physical activity and physical fitness for all patients, 3) preoperative home-based functional physical exercise training for high-risk patients and 4) early mobilization and functional physical exercise training postopera-

tively for all patients. BiBo™ drives patient-centered, collaborative care that includes the patient especially, as well as their relatives, (in)formal caregivers, medical team, and allied health professionals. Together they aim to improve surgical outcome by preventing postoperative morbidity, mortality, and a decline in physical functioning by optimizing physical fitness before, during and after hospitalization for major surgery. This way,

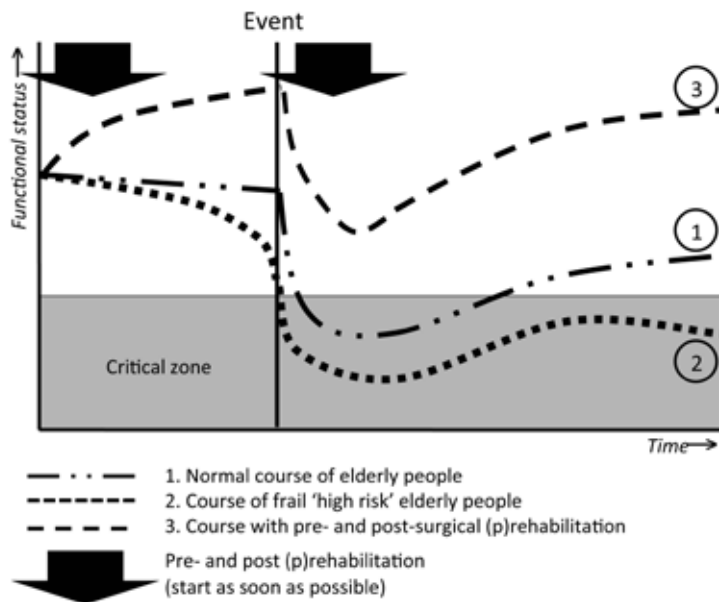


Figure 2. Surgery in elderly people may push already gradually declining physical functioning and physical fitness temporarily under the minimum level (into the critical zone), and recovery may take time. In high-risk patients, a "sit, wait and see" option may even worsen the decline in the pre-operative phase in the critical zone, thereby increasing the risk of poor performance status. Recovery will take more time and may not be complete after surgery. Prehabilitation is thought to increase the psychophysiological reserves of high-risk patients before surgery, preventing them from reaching the critical zone. Immediate postoperative mobilization and activation, increasingly possible in view of recent innovations in anesthesiology, add to the protective effect of prehabilitation. Adapted, by permission, from [3].

length of hospital stay, discharge location (home instead of a rehabilitation center), physical functioning after treatment, community reintegration, and quality of life will be positively influenced as well. They are also involved in the process that aims to make the hospital culture and infrastructure more physically activating. Particularly the low-risk patients, who are up-and-running during their hospital stay, offer a physically more active culture by their presence. In the following three paragraphs we will outline the current BiBo™ concept and provide insights from scientific publications and experiences from daily clinical practice.

### The Better in, Better out™ concept

#### 1. Preoperative risk stratification

When surgery is agreed upon by the patient, advised by the multidisciplinary consultation team, a hospital physical therapist screens, together with the patient, for risks for delayed post-surgical recovery of physical

functioning using an evidence-based prediction model. Predictive risk factors for delayed post-surgical functional recovery vary, based on the surgical procedure and the local context. In general, these risk models comprise measures related to patient characteristics, physical fitness, and multi-morbidity. In the literature, models to perform risk stratification and/or risk factors are described for several surgical procedures, such as for coronary artery bypass graft surgery [4], major abdominal surgery [5], and total hip arthroplasty [6]. In patients undergoing major abdominal surgery, those with a low cardiorespiratory fitness (ventilatory threshold  $<11$  mL/kg/min or oxygen uptake at peak exercise  $<18$  mL/kg/min) as measured objectively during cardiopulmonary exercise testing are generally considered as high-risk patients [7]. In clinical practice, cardiorespiratory fitness can also be estimated by use of less sophisticated (maximal) exercise tests (e.g., the steep ramp test and stair climbing or walking

tests) that do not require respiratory gas analysis. However, these tests require further validation. Moreover, other parameters of physical fitness (e.g., hand grip strength, chair rise time, and physical activity) are associated with postoperative mortality and discharge destination [5]. All patients undergoing a major surgical procedure should be screened preoperatively on different components of physical fitness (e.g., cardiorespiratory fitness, muscle strength, and functional performance). Hence, hospital-specific risk stratification models can be developed and optimized for different surgical populations, as these models might differ between hospitals, as well as in time (e.g., due to improved surgical techniques and anesthetics).

Next to the preoperative screening of physical fitness, all patients are educated about the importance of physical fitness and physical activity before and after surgery. As bed rest is detrimental to one's physical fit-

ness – and should thus be avoided as much as possible [8] – the importance of postoperative fast-track mobilization [9] and physical activity [10] are explained. In case a patient is identified as having ‘high-risk’, the patient decides whether he or she is willing to nullify treatable risk factors before surgery. In this decision, the patient is informed by the best available evidence and knowledge provided by the hospital physical therapist [11]. In high-risk patients whose high-risk is mainly explained by a low physical fitness, preoperative physical optimization through functional exercise therapy is highly recommended (see Figure 2).

### *2. Preoperative physical optimization of high-risk patients*

Patients, their relatives and their (in)formal caregivers should be sufficiently educated and motivated about the significance of physical activity and physical fitness before and after surgery for adequate post-surgical functional recovery. High-risk patients train in collaboration with a specifically trained physical therapist working within the catchment area of the hospital during the preoperative period, via a home-based functional exercise training program focused at the patient’s individual risk factors. The overall goal of this prehabilitation program is to improve respiratory, cardiovascular and/or musculoskeletal fitness parameters to objectively optimize the patients’ physiological reserves and thereby their adaptation to surgical stress and handling of postsurgical recovery of physical functioning [12]. Besides these, the goal of prehabilitation is also to create an activating culture throughout the continuum of care, in both its context and process, at home and even in the acute care setting (see Figure 1) in order to keep both low- and high-risk patients as physically active as possible [3]. In addition, there are a few key points to keep in mind when collaboratively executing home-based functional exercise training programs with high-risk patients. Firstly, the program should be personalized to the short- and long-term goals, needs, and potential of the patient [13,14]. Physical exercise training programs are typically limited to the patient’s

ability, but hardly ever surpass that. We need to unlock each patient’s full potential to reach a higher level of functional status. Patient-specific exercises should therefore not only be progressed on intensity and repetitions, but on complexity and variability as well [15]. Secondly, the short available time before surgery requires a high-intensity training program for short-term effects and it should be targeted to elicit overload in order to improve physical functioning and cardiorespiratory fitness. When reading literature on (preoperative) exercise therapy, readers should be aware that physical exercise training programs in randomized controlled trials often lack overload, include the more healthy subgroup of patients, and fail to bring out the potential of their participants [16,17]. Thirdly, the functional physical exercise program should be planned, structured, executed and monitored with the patient and within his or her own living situation, as frail elderly patients are less likely to participate in a clinic-based physical exercise program [18] than they are in a home-based physical exercise program [19]. Finally, the program must be monitored by both patients, their relatives and their (in)formal caregivers, as well as by their physical therapist by frequently using functional tests to direct and titrate exercise dosage [20]. Patients must not only be involved in the evaluation of the therapy progress (or lack thereof), they themselves should be the ones that test their own physical capacity and monitor the progress during training-episodes. This will improve their involvement and motivation and thereby therapy adherence and satisfaction. Preferably, the patient decides, well informed by the physical therapist, the anesthesiologist and the surgeon, and also with respect to the medical condition, when he or she is fit to operate on. Thereupon the decision of planning for surgery is best made.

### *3. Postoperative physical mobilization and functional physical exercise training*

Postoperatively, hospital culture and infrastructure should ‘invite’ or even persuade the patient to be physically active. In most hospitals the process of care is entirely organized around

the patient’s bed. Logistically speaking this system works well; however, this system also invites patients to lie in bed, even when there is no medical reason [21], as mostly is the case. To do so, hospital culture and infrastructure should be transformed in a way that it elicits physical activity and postoperative mobilization should be initiated as early as possible. For example, in case of fast-track surgery, patients are constantly in an environment where their peers are ‘up and running’ and participating in all sorts of household and leisure activities amongst each other. Thereby they are implicitly, or even explicitly if necessary, recommended getting out of bed, within as little as two hours after surgery provided that in line with this approach the proper personalized state of the art anesthetic regimen is used [9]. Patients themselves monitor their immediate rehabilitation progress and anticipate in going home as soon as fit and functional as possible. If necessary, high-risk patients partake in extra functional physical exercise training, led by the hospital physical therapist and monitored and adapted to the patient’s individual level of physical functioning and recovery. Postoperative physical therapy care should exceed one-size-fits-all principles, in which the protocol demands that the physical therapist visits a patient once a day. However, in some situations three or four times of physical therapy is warranted, while other patients only need one quick screening session for risks in total. Here the physically activating infrastructure and culture would suffice. Postoperative recovery should be focused on reaching objective functional milestones (e.g., supine to sitting on the edge of the bed and vice versa, sit to stand, walking, stair climbing), which serve as to be (self) monitored indicators of postoperative complications, independent physical functioning and discharge from hospital to home or elsewhere. In high-risk patients, home-based functional physical exercise training is continued after discharge aiming at reaching the functional milestones. Preferably, a patient has pre- and postoperatively – if indicated – the same competent and committed physical therapist at home. Low-risk patients receive post-



operative advice about the monitoring of their physical fitness progress and suggestions for self-management of rehabilitation. When the functional milestones have been achieved and the patient is able to fulfill his or her participatory duties, the BiBo™ health care process is finished.

### Opportunities

Due to the successes of innovation of surgery and anesthesiology over the past decades and the increase in the amount of (frail) elderly, surgical treatment nowadays must also focus on reducing treatment-related complications, as well as on physical functioning after treatment, community reintegration, and quality of life. It is essential to realize that postoperative risk for a delayed functional recovery is multifactorial and a function of the preoperative medical and functional condition of the patient, the invasiveness of the surgical procedure and the type of anesthetic administered. A history and physical examination, focusing on risk factors for complications by the anesthesiologist, and an objective evaluation of the patient's physical fitness of the patient in collaboration with the hospital physical therapist, are necessary to any preoperative evaluation. Currently, planning for major elective surgery is based on the availability of the operating theater and the surgical team. In the future, planning for surgery should be based on the patient's medical fitness status, as well as on the patient's physical fitness status. Advised by the multidisciplinary consultation team, the patient decides when he or she is fit to operate on. For an optimal preoperative screening it is imperative that patients, anesthesiologists and hospital physical therapists work together and inform each other adequately about the patient's medical and functional status, respectively. By identifying high-risk patients, the medical fitness of these patients should be optimized by the anesthesiologists, whereas the physical fitness of these patients should be optimized by the patients themselves, their relatives, (in)formal caregivers, and an experienced competent

physical therapist. The latter requires a changing role of the hospital physical therapist, partly entering the realm of the anesthesiologist. Preoperative assessment can help detect the high-risk patients in an early stage and install preventative interventions (prehabilitation) [22]. The ultimate goal is to enhance postoperative recovery. This will prevent patients for postoperative morbidity or mortality, and to return the patient to desirable physical functioning as quickly as possible postoperatively. To succeed, patients, their relatives and his or her (in)formal caregivers should be adequately informed concerning the importance of physical fitness and physical activity, as well as about how to get fit pre- and postoperatively by both anesthesiologists and physical therapists.

### Conclusion

- The BiBo™ concept focusses at the optimization and professionalization of perioperative hospital care in a physically activating context, and includes:
  - Preoperative risk stratification for all patients;
  - Preoperative advice and recommendations about the importance of physical activity and physical fitness for all patients;
  - Preoperative home-based functional physical exercise training for high-risk patients;
  - Early mobilization and functional physical exercise training postoperatively for all patients;
- Risk factors for morbidity, mortality, and a decline in physical functioning might differ between surgical procedures, might differ between hospitals, and might differ in time;
- Risk stratification models are not available for all major surgical procedures and often need external validation.

### Case description

Mr. B., a 68-year-old man (BMI 19.5 kg/m<sup>2</sup>) was scheduled for a left hemihepatectomy and a right adrenal gland resection. Preoperative screening of the patient's physical fitness was performed by the hospital physi-

cal therapist to assess his cardiorespiratory fitness (steep ramp test: 103 W), muscle strength (hand grip strength: 25 kg; five times sit-to-stand test: 15.75 s), and functional performance (two-minute walk test: 155 m; timed up-and-go test: 6.19 s). These results classified him as a high-risk patient for postoperative morbidity and delayed post-surgical functional recovery, because of his low cardiorespiratory fitness and his low muscle strength. More specifically, his peak oxygen uptake, estimated using the steep ramp test (103 W) [23], was 17.4 mL/kg/min, which is below the cut-off point described in the literature of 18.0 mL/kg/min [7]. His hand grip strength was 25 kg, which is just above the cut-off point described in the literature of 23.8 kg [5], and his five times sit-to-stand test score (a functional measure of quadriceps strength) was 15.75 s, 125% of predicted [24]. Therefore, he decided with his medical team to start prehabilitation in the form of home-based functional exercise training with one of the specifically trained physical therapists within the hospital's (specifically hereto installed) primary care network. The training was tailored to the patient's abilities, potential, and participatory needs. Based on his estimated cardiorespiratory fitness, he should be able to perform physical activities up to 5 metabolic equivalents (METs, peak oxygen uptake divided by 3.5). Training sessions focused at improving cardiorespiratory fitness and muscle strength in a functional context. The patient received seven physical therapy sessions during three weeks, which included exercises such as stair climbing, walking, cycling, and household activities. Moreover, he was strongly advised to stay physically active between training sessions. The goal was a direct discharge home after surgery, which was a very important goal for him due to his urge for autonomy. His muscle strength and functional mobility were measured weekly during this three-week preoperative period and demonstrated good progression after three weeks of prehabilitation (hand grip strength: 29 kg, +16%; five times sit-to-stand test: 11.54 s, -27%; two-minute walk test: 170 m, +13%; timed up-and-go test: 5.75 s, -7%).

Postoperatively, physical therapy started at day 1. The short-term goal was to optimize respiratory gas-exchange using the active cycle breathing technique including deep inspiration, huffing, and coughing. The patient had minimal secretions but had difficulties with deep inspiration due to pain from the incision, which made him at risk for atelectasis. In the next days at the intensive care unit, mobilization was initiated but turned out

to be unsuccessful as the patient only tolerated an upright position in bed. The patient was admitted to the ward at postoperative day 4 and mobilization was extended. At postoperative day 7, the patient achieved functional independency based on the modified Iowa level of assistance scale (test to assess the capability of the patient to safely perform five activities of daily life: supine-to-sit, sit-to-supine, sit-to-stand, walking, and stair climbing)

and was discharged home after 8 days. At discharge, the patient's physical fitness was reassessed (hand grip strength: 22 kg, -26%; five times sit-to-stand test: 17.07 s, +48%; two-minute walk test: 120 m, -29%; timed up-and-go test: 8.89 s, +54%). Based on these results, he received the advice to start postoperative functional exercise training in the home-based setting in order to attain former levels of physical fitness.

## REFERENCES

- Hoogerduijn J.G., Schuurmans M.J., Duijnstee M.S., de Rooij S.E., Grypdonck M.F. A systematic review of predictors and screening instruments to identify older hospitalized patients at risk for functional decline. *J Clin Nurs*. 2007; 16: 46-57.
- Palleschi L., Fimognari F.L., Pierantozzi A., et al. Acute functional decline before hospitalization in older patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; 14: 769-77.
- Hulzebos E.H., van Meeteren N.L. Making the elderly fit for surgery. *Br J Surg*. 2016; 103: e12-5.
- Hulzebos E.H., van Meeteren N.L., De Bic R.A., Dagnelie P.C., Helders P.J. Prediction of postoperative pulmonary complications on the basis of preoperative risk factors in patients who had undergone coronary artery bypass graft surgery. *Phys Ther*. 2003; 83: 8-16.
- Dronkers J.J., Chorus A.M., van Meeteren N.L., Hopman-Rock M. The association of pre-operative physical fitness and physical activity with outcome after scheduled major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2013; 68: 67-73.
- Elings J., van der Sluis G., Goldbohm R.A., Galindo Garre F., de Gast A., Hoozeboom T., van Meeteren N.L. Development of a risk stratification model for delayed inpatient recovery of physical activities in patients undergoing total hip replacement. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016; 46: 135-43.
- Moran J., Wilson F., Guinan E., McCormick P., Hussey J., Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2016; 116: 177-91.
- Hoozeboom T.J., Dronkers J.J., Hulzebos E.H., van Meeteren N.L. Merits of exercise therapy before and after major surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27: 161-6.
- Kehlet H. Fast-track hip and knee arthroplasty. *Lancet*. 2013; 381: 1600-2.
- Sourdet S., Lafont C., Rolland Y., Nourhashemi F., Andrieu S., Vellas B. Preventable Iatrogenic Disability in Elderly Patients During Hospitalization. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16 :674-81.
- Dawes M., Summerskill W., Glasziou P. et al.; Second International Conference of Evidence-Based Health Care Teachers and Developers. Sicily statement on evidence-based practice. *BMC Med Educ*. 2005; 5: 1.
- Santa Mina D., Clarke H., Ritvo P. et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014; 100: 196-207.
- de Vreede P.L., Samson M.M., van Meeteren N.L., van der Bom J.G., Duursma S.A., Verhaar H.J. Functional tasks exercise versus resistance exercise to improve daily function in older women: a feasibility study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 1952-61.
- de Vreede P.L., Samson M.M., van Meeteren N.L., Duursma S.A., Verhaar H.J. Functional-task exercise versus resistance strength exercise to improve daily function in older women: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 2-10.
- Lipsitz L.A., Goldberger A.L. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992; 267: 1806-9.
- Hoozeboom T.J., Oosting E., Vriezekolk J.E. et al. Therapeutic validity and effectiveness of preoperative exercise on functional recovery after joint replacement: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7: e38031.
- Pasquina P., Tramèr M.R., Walder B. Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: systematic review. *BMJ*. 2003; 327: 1379.
- Hoozeboom T.J., Dronkers J.J., van den Ende C.H., Oosting E., van Meeteren N.L. Preoperative therapeutic exercise in frail elderly scheduled for total hip replacement: a randomized pilot trial. *Clin Rehabil*. 2010; 24: 901-10.
- Oosting E., Jans M.P., Dronkers J.J., et al. Preoperative home-based physical therapy versus usual care to improve functional health of frail older adults scheduled for elective total hip arthroplasty: a pilot randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 93: 610-6.
- Glasziou P., Irwig L., Mant D. Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ*. 2005; 330: 644-8.
- Brown C.J., Redden D.T., Flood K.L., Allman R.M. The underrecognized epidemic of low mobility during hospitalization of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 1660-5.
- Carli F., Scheede-Bergdahl C. Rehabilitation to enhance perioperative care. *Anesthesiol Clin*. 2015; 33: 7-33.
- De Backer I.C., Schep G., Hoozeboom A., Vreugdenhil G., Kester A.D., van Breda E. Exercise testing and training in a cancer rehabilitation program: the advantage of the steep ramp test. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88: 610-6.
- Bohannon R.W. Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. *Percept Mot Skills*. 2006; 103: 215-22.

# 2016 winnaars Ritsema van Eck award

De Ritsema van Eck award wordt ieder jaar toegekend aan de drie beste wetenschappelijke publicaties die in het voorafgaande jaar zijn verschenen in de internationale literatuur. De inzending moet onderzoek betreffen dat binnen of in samenwerking met een Nederlandse afdeling Anesthesiologie is uitgevoerd.

Voor de award die in 2016 is uitgereikt tijdens de Anesthesiologendagen (mei 2016 te Maastricht) werden 27 artikelen ingediend. Dit is een grote stijging ten opzichte van voorgaande jaren en geeft aan dat het goed gaat met het anesthesiologisch onderzoek in Nederland. Ook de kwaliteit van de inzendingen mocht er zijn. Ofschoon de impact factor van het tijdschrift waarin een artikel verschenen is vaak richtinggevend kan zijn hebben wij als redactie NTvA geprobeerd zo onafhankelijk mogelijk de manuscripten te beoordelen. De artikelen werden dan ook door de redacteurs van het NTvA beoordeeld op de volgende aspecten: originaliteit, methodologie, impact voor het veld en de algemene kwaliteit van het onderzoek. Uit de beoordelingen kwamen de volgende drie winnaars naar voren:

U kunt de drie samenvattingen van deze artikelen vinden in deze editie van het NTvA. Wij zijn trots op de kwaliteit van de winnende artikelen maar ook van die van de andere deelnemers. De algemene kwaliteit van de andere artikelen was zonder uitzondering goed tot zeer goed en geeft aan dat er grote sprongen voorwaarts worden gemaakt in wetenschappelijk Anesthesiologisch onderzoek Nederland. De grote belangstelling voor de Ritsema van Eck award is goed om te constateren en geeft aan dat het een prijs is die leeft binnen onze community en een stimulans is voor jonge onderzoekers. We hopen dan ook dat we in de gelegenheid zullen zijn u begin volgend jaar weer uit te kunnen nodigen om deel te nemen aan de competitie voor de Ritsema van Eck award 2017. Ik zal u op de hoogte houden.

*Bert Joosten*  
Hoofdredacteur NTvA

## 1<sup>e</sup> PRIJS

*Cbris H. Martini*, Afdeling Anesthesiologie, Leids Universitair Medisch Centrum  
C.H. Martini, M. Boon, S.J.L. Broens, E.F. Hekkelman, L.A. Oudhoff, A.W. Buddeke, A. Dahan. Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol-Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology* 2015; 123: 524-534.

## 2<sup>e</sup> PRIJS

*Thijs CD Rettig*, Afdeling Anesthesiologie, Intensive Care en Pijn Medicines, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.  
T.C.D. Rettig, L. Verwijmeren, I.M. Dijkstra, D. Boerma, E.M.W. van de Garde, and P.G. Noordzij, PhD Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016;263:1207-1212

## 3<sup>e</sup> PRIJS

*Jeroen Ludikhuizen*, afdeling Anesthesiologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.  
J. Ludikhuizen, A.H. Brunsveld-Reinders, M.G.W. Dijkgraaf (PhD) and E. de Jonge for the COMET study group. The costs and outcome analysis of medical emergency teams (the COMET study), a Dutch multicentre trial to evaluate the effectiveness of rapid response systems. *Critical Care Medicine* 2015; 43: 2544-2551.

**Ritsema van Eck award 2016**

*Ritsema van Eck award 2016, eerste prijs*  
**The Nociceptive Level:  
a reliable new parameter  
to detect noxious stimuli  
during anesthesia?**

**C.H. Martini**  
**M. Niesters**  
**A. Dahan**

Department of Anesthesiology, Leiden  
University Medical Center

**Origineel artikel**

C.H. Martini, M. Boon, S.J.L. Broens,  
E.F. Hekkelman, L.A. Oudhoff, A.W.  
Buddeke, A. Dahan. Ability of the  
Nociception Level, a Multiparameter  
Composite of Autonomic Signals, to  
Detect Noxious Stimuli during Propofol-  
Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology*  
2015; 123: 524-534.

**CONTACTINFORMATIE**

C.H. Martini  
Department of Anesthesiology  
Leiden University Medical Center  
Albinusdreef 2  
2333 ZA Leiden  
T +31 (0)71 526 2301  
Email c.h.martini@lumc.nl

Conflict of interest: none.

**ABSTRACT** Objective measurement of pain in pain patients or patients under anesthesia is difficult. In the current study we evaluated a novel index of pain measurement, the Nociception Level (NoL)-index, in patients under general anesthesia. The NoL-index is derived from several parameters of both the sympathetic and parasympathetic nervous system. The NoL-index was compared with Heart Rate (HR) and Mean Arterial Pressure (MAP) which are more commonly used parameters for the detection of pain under anesthesia. We observed that the NoL-index outperformed HR and MAP in differentiating painful from non-painful stimuli and is a reliable method for measuring moderate and intense pain stimuli during surgery.

**ABSTRACT (DUTCH VERSION)** Het objectief meten van pijn in pijnpatiënten en in patiënten onder anesthesie is niet eenvoudig. In deze studie hebben we een nieuwe methode onderzocht om objectief pijn bij patiënten onder anesthesie te meten. Deze nieuwe methode maakt gebruik van verschillende parameters van het sympathische en parasympathische zenuwstelsel en combineert deze om tot een bepaalde waarde te komen, de NoL index (staat voor Nociceptie Level-index). De NoL-index werd vergeleken met de hartslag en de bloeddruk, de parameters die op dit moment het meeste worden gebruikt om te bepalen of een patiënt onder anesthesie pijn heeft en extra pijnmedicatie toegediend moet worden. Deze studie laat zien dat de NoL index beter is in het voorspellen van pijn dan de hartslag en de bloeddruk en dat de NoL index een betrouwbare methode is om zowel matige als ernstige pijnstimuli te detecteren gedurende anesthesie.

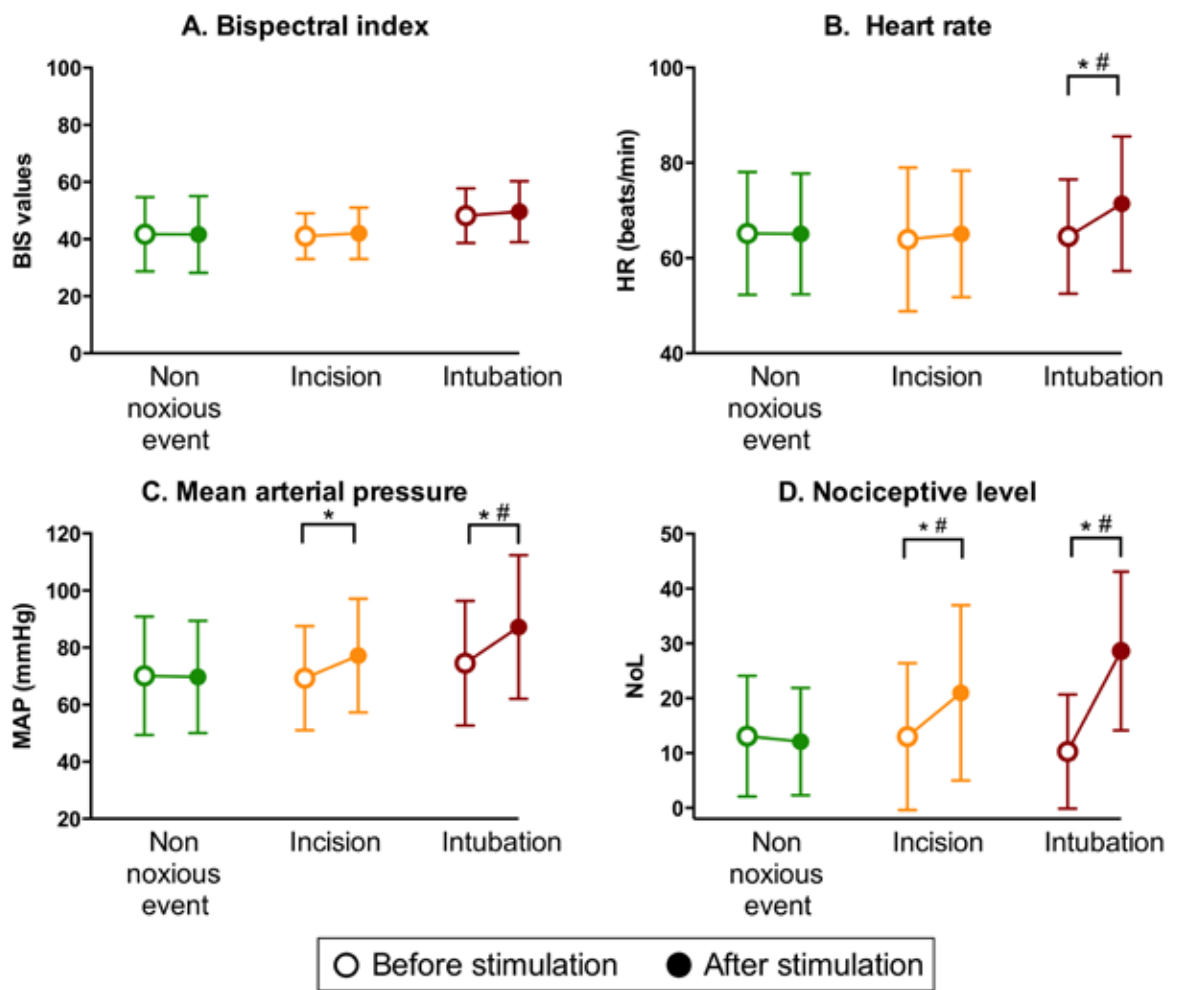


Figure 1. Bispectral index [BIS] (A), heart rate (B), mean arterial pressure [MAP] (C), and nociceptive level [NoL] (D) before and after noxious stimulation for non-noxious conditions, incision and intubation. \* Paired Student t test,  $P < 0.001$ ; # unpaired Student t test,  $P < 0.001$ .

**Introduction**

Accurate measurement of pain during anesthesia remains a challenging task. Painful events elicit behavioural and autonomic responses in both conscious and unconscious individuals. Detection of behavioural responses such as movement during anesthesia is often impossible due to the use of muscle relaxants. Hence, we rely mostly on autonomic responses to assess the level of pain in our patients. Most anaesthesiologists, if not all, use changes in Heart Rate (HR) and blood pressure as markers for the occurrence of acute painful events during surgery. Although these variables may suffice when intense painful stimuli occur, mild and moderate stimuli are often not detected or detected too late [1].

In recent years various indices have been developed to objectively measure pain during anesthesia with various success in actually detecting painful events. These indices generate a numerical value from single variables or a combination of variables derived from the autonomic response, such as Heart Rate Variability (HRV), skin conductance (due to increased sweating), the skin vasomotor reflex or pupil diameter [2-10]. In the study by Martini et al. [11] we applied a new device developed to quantify the level of nociception during anesthesia called the NoL (Nociception Level) system [1]. The NoL is a multi-parameter which combines many parameters of the autonomic nervous system, including the HR, HRV, amplitude of the finger

photo-plethysmogram, skin conductance level, fluctuations in skin conductance and their time derivatives. All these parameters are combined using a complex mathematical model which is able to discover interactions between the variables and combine them into a single numerical value. It is assumed that the NoL system is superior to previously developed devices as more parameters of the autonomic response are incorporated into the model and a highly sophisticated algorithm has been developed to analyse all the data. In the current study we aimed to validate the NoL by assessing its ability to detect moderate and intense painful stimuli. The NoL was compared with the HR and Mean Arterial Pressure (MAP), the more commonly used in-

## Ritsema van Eck award 2016

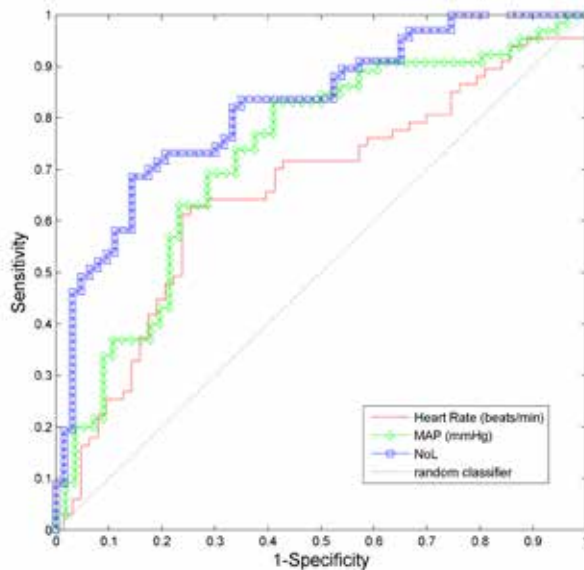


Figure 2. Receiver operating curves of heart rate, mean arterial pressure (MAP) and the nociception level (NoL) on the ability to discriminate between painful (incision and intubation) and non-painful stimuli.

lices for pain during anesthesia. We hypothesized that the NoL is a more reliable method to detect painful stimuli in anesthetized patients and is a better nociceptive index than HR and MAP.

### Methods

A total of 72 patients relatively healthy individuals scheduled for elective surgery were included to participate in the study. All patients received total intravenous anesthesia with propofol, remifentanyl and rocuronium (if necessary). The depth of anesthesia was steered in a way that the bispectral index (BIS) was maintained at  $45 \pm 5$  to obtain standardized anesthesia conditions.

Before the induction of general anesthesia, patients were connected to two finger probes. The first probe, which measured the NoL (Medasense Biometrics, Israel), was positioned on the index finger of the right hand (see Martini et al. [11] for an elaborate explanation of the NoL system). The second probe, used to measure the heart rate and noninvasive beat-to-beat blood pressure was positioned

on the mid-phalanx of the left index finger. This probe was connected to a Nexfin monitor (Edwards Lifesciences, USA) [12].

Three distinct stimuli were defined in each patient for the analysis: a non-noxious event, an incision and intubation, which were regarded as non-painful, moderately painful and severely painful stimuli, respectively. A non-noxious event was defined as a 1-min interval within a 5-min window of absence of any painful stimulation. Intubation was defined as the time interval around the insertion of the oropharyngeal tube into the trachea. Incision was defined as the time interval around the surgical skin incision. For each stimulus it was calculated whether a significant increase was present in HR, MAP and NoL-value before and after the stimulus (using a right-tailed paired Students t-test for the difference and an unpaired Students t-test on population values of the variables). Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to assess the ability of the individual variables (HR, MAP and NoL) to discriminate between painful and non-painful events.

### Results

Non-painful stimuli had no effect on any of the variables (HR, MAP and NoL) when comparing values before the stimulus with values after the stimulus. Incision had no effect on HR but caused increases in the MAP and NoL-values. Intubation caused an increase in HR, MAP and NoL-values. None of the stimuli influenced the BIS (see Figure 1). We assumed that the different painful stimuli would induce different levels of pain intensity. The non-painful stimulus was considered to induce less pain than the incision and the incision was considered to be less painful than the intubation. Post-hoc analysis revealed that only the NoL was able to grade the different levels of pain intensity. HR could not differentiate between non-painful events and incision. The MAP could not discriminate between incision and intubation. The ROC curves for HR, MAP and NoL showed that the NoL outperformed HR and MAP in the ability to discriminate between painful and non-painful events (see Figure 2). The NoL also outperformed HR and MAP in classifying painful stimuli (incision and intubation). For NoL a cutoff value between painful and non-painful stimuli of 16 yielded a specificity and sensitivity of 80 and 73%.

### Discussion

In this validation study, the NoL, a novel multidimensional parameter, was used to detect painful events during propofol-remifentanyl anesthesia. The variables that make up the NoL cover both sympathetic and parasympathetic activities of the autonomous nervous system [13]. The main observation from our study was that the NoL is able to detect intense and moderate painful stimulation (intubation and incision). In this respect, the NoL outperformed the standard variables HR and MAP that were sensitive to intubation but to a lesser extent to incision.

A reliable and objective device to measure pain during surgery is currently unavailable. It is however very important to reduce stress responses

during surgery and treat signs of increased stress, as evidence suggest that this will improve patient outcome. For example, Chen et al. [8] addressed this issue by studying the effect of the surgical stress index in patients undergoing elective ear, nose and throat surgery. Compared with standard of practice, surgical stress index-guided anesthesia reduced remifentanyl consumption and unwanted movement and hemodynamic events. Parker et al. [14] showed that the catecholamine (stress) response during anesthesia and emergence, in patients undergoing lower extremity revascularization, contributed to the development of

postoperative hypertension. Taken together, these data suggest that continuous monitoring of the level of pain prevents overdosing or underdosing opioids and anesthetic drugs which results in more stable anesthesia and may lead to beneficiary effects on outcome.

Whether the NoL can also be used to objectively measure pain in awake patients, for example in chronic pain patients warrants further study. One study by Ben-Israel et al. [15] studied patients with chronic radicular pain treated with spinal cord stimulation. The authors describe a correlation between the NoL-values and the

reported pain scores of the patients, which indicates that the NoL may be used as an objective measurement of pain in patients with chronic pain. The disadvantage of measuring the NoL in the awake patients is that the NoL is very sensitive for alterations in autonomic responses which are not stable in awake patients.

In conclusion, we validated a novel multidimensional index, the NoL, to detect nociception during surgery. We observed that compared with HR and MAP the NoL-index was superior in differentiating painful from non-painful events in patients under general anesthesia.

## REFERENCES

- Ben-Israel N., Kliger M., Zuckerman G., Katz Y., Edry R.: Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013; 27: 659-68.
- Boselli E., Daniela-Ionescu M., Bégou, Bouvet L., Dabouz R., Magnin C., Allaouchiche B.: Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth* 2013; 111: 453-9.
- Storm H.: Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 796-704.
- Shimoda O., Ikuta Y., Skamoto M., Terasaki H.: Skin vasomotor vasomotor reflex predict circulatory responses to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1998; 88: 297-304.
- Vanluchene A.L., Struys M.M., Heyse B.E., Mortier E.P.: Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl: A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; 93: 645-54.
- Larson M.D., Kurz A., Sessler D.I., Dechert M., Bjorksten A.R., Tayefeh F.: Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997; 87: 849-55.
- Bonhomme V., Uutela K., Hans G., Maquoi I., Born J.D., Brichant J.F., Lamy M., Hans P.: Comparison of the Surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception—anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 106: 101-11.
- Chen X., Thee C., Gruenenwald M., Wnent J., Illies C., Hoecker J., Hans R., Steinfath M., Bein B.: Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1175-83.
- Sahinovic M.M., Eleveld D., Kalmer A.F., Heeremans E.H., de Smet T., Seshagiri C.V., Absalom A.R., Vereecke H.E.M., Struys M.M.R.F.: Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Br J Anaesth* 2014; 119: 288-301.
- Rantanen M., Yli-Hankala A., van Gils M., Yppärilä-Wolters H., Takala P., Huiku M., Kymäläinen M., Setsonen E., Korhonen I.: Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 367-76.
- Martini C.H., Boon M., Broens S.J.L., Hekkelman E.F., Oudhoff L.A., Buddeke A.W., Dahan A.: Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2015; 123: 524-34.
- Martina J.R., Westerhof B.E., van Goudoever J., de Beaumont E.M.H.F., Truijien J., Kim Y.S., Im-mink R.V., Jöbsis D.A., Hollmann M.W., Lahpor J.R., de Mol B.A.J., van Lieshout J.J.: Noninvasive continuous arterial blood pressure monitor with Nexfin®. *Anesthesiology* 2012; 116: 1092-103.
- Loggia M.L., Napadow V.: Multi-parameter autonomic-based pain assessment: More is more? *Pain* 2012; 153: 1779-1780.
- Parker S., Breslow M.J., Frank S., Rosenfeld B.A., Norris E.J., Christopherson R., Rock P., Gottlieb S.O., Raff H., Perler B., Williams G.M.: Catecholamine and cortisol response to lower extremity revascularization: Correlation with outcome variables. *Crit Care Med* 1995; 23: 1954-61.
- Ben-Israel N., Amos Y., Kliger M., Racheli N., Zuckerman G., Tresiter R., Suzan E., Eisenberg E.: Objective assessment of spinal cord stimulation effectiveness on chronic radicular pain. Poster presented at the 15<sup>th</sup> World Congress of Pain in Buenos Aires on October 10, 2014 (available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=31e783c1-a5ec-4f59-bb50-493f3ac275bb&cKey=28618cef-2457-435d-be2a-d0114f1fb907&mKey=83f2864e-03e9-4e87-8194-727d1d8f65e0>).

## Ritsema van Eck award 2016

*Ritsema van Eck award 2016, tweede prijs*  
**Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery**

**Thijs C.D. Rettig M.D.** <sup>1</sup>

**Lisa Verwijmeren M.D.** <sup>1</sup>

**Ineke M. Dijkstra Ph.D.** <sup>2</sup>

**Djamila Boerma Ph.D.** <sup>3</sup>

**Ewoudt M.W. van de Garde Ph.D.** <sup>4</sup>

**Peter G. Noordzij Ph.D.** <sup>1</sup>

Departments of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine <sup>1</sup>, Clinical Chemistry <sup>2</sup>, Surgery <sup>3</sup>, and Clinical Pharmacy <sup>4</sup>, St. Antonius Hospital, Nieuwegein.

Support for this research was provided from institutional and departmental sources

**Origineel artikel**

T.C.D. Rettig, L. Verwijmeren, I.M. Dijkstra, D. Boerma, E.M.W. van de Garde, and P.G. Noordzij, Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016;263:1207–1212

**CONTACTINFORMATIE**

St. Antonius ziekenhuis  
 Department of Anesthesiology  
 Intensive Care and Pain Medicine  
 Peter Noordzij  
 Koekoekslaan 1  
 3430 EM, Nieuwegein  
 T +31 (0) 883203000  
 Email p.noordzij@antoniusziekenhuis.nl

Conflict of interest: none.

**Introduction**

Over 1.4 million surgical procedures are performed in the Netherlands each year [1]. In general, undergoing surgery is safe given that the average 30-day mortality risk is less than one per cent for most procedures [2]. However, postoperative outcome varies greatly between the different types of surgery. In patients undergoing minor, day-care procedures complications such as reoperation and readmission occur in 0.05 % and 30-day mortality is as low as 0.005 % [3]. These numbers are in sharp contrast with the adverse event rates in patients undergoing major surgical procedures. For example, for colorectal surgery the incidence of reoperation and infection is 4.7% and 14.2% respectively and 30-day mortality is 2.9% [4]. Interestingly, a database study in 105,951 patients showed that postoperative complications are the

main determinant of survival up to five years after major surgery [5].

To reduce the number of complications and improve long-term outcome of patients undergoing major abdominal surgery, it is fundamental to identify possible determinants of postoperative adverse outcome and to early recognize patients at (increased) risk for complications.

There is evidence that postoperative systemic inflammation affects outcome after surgery. For example, the occurrence of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is associated with acute kidney injury (AKI) and mortality [6, 7]. Also, high levels of interleukin 6 (IL-6,7) and C-reactive protein (CRP) on postoperative day one predict the development of complications in patients undergoing lung surgery [8].



## ABSTRACT

**AIM:** To address the relation between systemic inflammation and adverse outcome after major abdominal surgery.

**METHODS:** We studied 137 patients undergoing major abdominal surgery. The inflammatory response was investigated by determining levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the occurrence of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Inflammatory biomarkers were measured just before surgery and on day one, three and seven. SIRS was scored during the first 48 hours after surgery. The primary outcome was a composite of mortality, sepsis, pneumonia, anastomotic dehiscence, wound infection, atrial fibrillation, congestive heart failure, myocardial infarction, non-cardiac respiratory failure and reoperation within 30 days of surgery.

**RESULTS:** An IL-6 level > 432 pg/ml on the first postoperative day was independently associated with the occurrence of a postoperative complication (adjusted odds ratio 3.3, 95% CI: 1.3 - 8.5,  $P < 0.02$ ) and an increased length of hospital stay (12 vs. 7 days compared to patients with an IL-6 level  $\leq$  432 pg/ml,  $P < 0.001$ ). An IL-6 cut-off level of 432 pg/ml on day one yielded a specificity of 70% and a sensitivity of 64% for the prediction of postoperative complications (area under the curve (AUC) 0.67, 95% CI: 0.56 - 0.77). Levels of CRP started to discriminate from postoperative day three with a specificity of 87% and a sensitivity of 58% for a cut-off level of 203 mg/l (AUC 0.73, 95% CI: 0.63 - 0.83).

**CONCLUSIONS:** A high IL-6 level on day one is associated with an increased risk of complications after major abdominal surgery. Levels of IL-6 may distinguish between patients at low or high risk for complications in an earlier stage than levels of CRP.

## ABSTRACT

**DOEL:** Het onderzoeken van de relatie tussen systemische inflammatie en complicaties na hoog-risico abdominale chirurgie.

**METHODE:** Wij bestudeerden 137 patiënten die hoog-risico abdominale chirurgie ondergingen. De inflammatoire response werd onderzocht door het meten van concentraties van C-reactive protein (CRP), interleukine-6 (IL-6) en tumor necrose factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en de ontwikkeling van het 'systemic inflammatory response syndrome' (SIRS). De inflammatoire biomarkers werden gemeten voor de operatie en op dag een, drie en zeven. SIRS werd gescoord gedurende de eerste 48 uur na chirurgie. De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt bestaande uit mortaliteit, sepsis, pneumonie, naadlekkage, wondinfectie, atriumfibrilleren, hartfalen, myocardinfarct, niet-cardiaal respiratoir falen en reoperatie binnen 30 dagen van chirurgie.

**RESULTATEN:** Een IL-6 concentratie > 432 pg/ml op de eerste postoperatieve dag was onafhankelijk geassocieerd met de ontwikkeling van een postoperatieve complicatie (gecorrigeerde odds ratio 3.3, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.3 - 8.5,  $P < 0.02$ ) en een verlengde opnameduur (12 vs. 7 dagen vergeleken met patiënten met een IL-6 concentratie  $\leq$  432 pg/ml,  $P < 0.001$ ). Een IL-6 afkapwaarde van 432 pg/ml op dag een had een specificiteit van 70% en een sensitiviteit van 64% voor het voorspellen van complicaties ('area under the curve' (AUC) 0.67, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.56 - 0.77). CRP discrimineerde tussen patiënten met en zonder een postoperatieve complicatie vanaf dag drie met een specificiteit van 87% en een sensitiviteit van 58% voor een afkapwaarde van 203 mg/l (AUC 0.73, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.63 - 0.83).

**CONCLUSIES:** Een hoge IL-6 concentratie op dag een is geassocieerd met een verhoogd risico op complicaties na hoog-risico abdominale chirurgie. IL-6 concentraties maken eerder onderscheid tussen patiënten met een laag of hoog risico op een postoperatieve complicatie dan de concentratie van CRP.

Whether systemic inflammation is associated with adverse outcome after major abdominal surgery is not clear yet. For this reason, we investigated the relation between the inflammatory response and postoperative complications in patients undergoing major abdominal surgery.

## METHODS

We prospectively analyzed 137 consecutive patients that were included in the Myocardial Injury and Complications after major abdominal surgery (MICOLON) study (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02150486). In the MICOLON study, the relation between high-sensitive cardiac troponin T levels and non-cardiac complications after major abdominal surgery was assessed in patients at risk for coronary artery disease. A comprehensive description of the study methodology has

been published earlier [9]. This study was conducted with approval of the local Medical Ethics Committee (Research and Development Department, St. Antonius Hospital) and written informed consent was obtained from all patients.

To investigate the relation between systemic inflammation and postoperative outcome we measured levels of IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and CRP and leucocyte count on the day of surgery just before incision and on the first, third and seventh postoperative day. The occurrence of SIRS was scored within 48 hours of surgery and defined according to international guidelines [10]. Primary outcome was a composite of sepsis, pneumonia, anastomotic dehiscence, wound infection, reoperation, respiratory insufficiency, atrial fibrillation, congestive heart failure, myocardial infarction and 30-day

mortality. Research personnel blinded to laboratory results assessed the individual outcome parameters by performing patient visits and medical chart reviews. An event committee consisting of two independent physicians evaluated each outcome parameter and, when agreement was not reached, a third specialist was consulted. Receiver operator characteristics (ROC) analysis was used to determine the optimal cut-off point for individual inflammatory biomarkers. The goodness of fit of the multivariable predictive model was quantified by the C-statistic. A Kaplan-Meier curve was created to compare the length of hospital stay in patients with and without complications. Binary logistic regression was used to study the relation between systemic inflammation and postoperative complications. Variables that were imbalanced between

## Ritsema van Eck award 2016

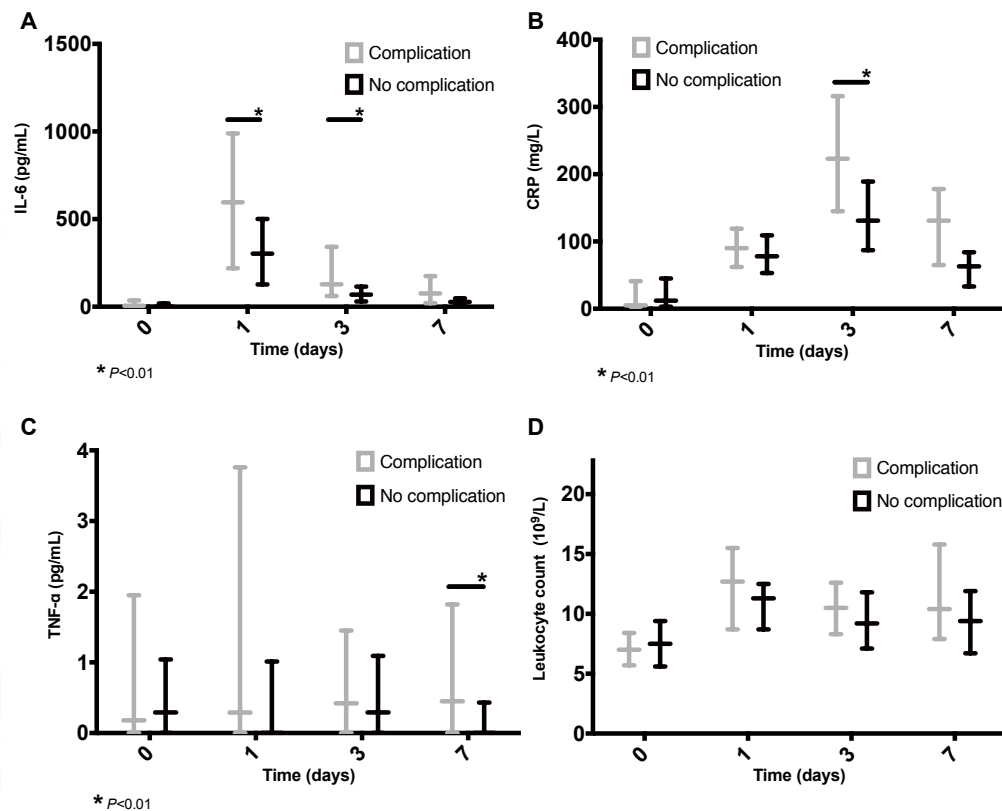


Figure 1. Inflammatory markers before surgery and on day 1, 3 and 7 dependent on the occurrence of a postoperative complication [Reprinted from Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016; 263: 1207-12]

the two groups ( $P \leq 0.10$ ) in Table 1 were considered potential confounders. A variable was maintained in the multivariable model if it changed the odds ratio of systemic inflammation and postoperative complications by more than 10%. A two-tailed  $P$ -value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. For statistical analysis IBM SPSS version 22 was used.

### RESULTS

135 patients were eligible for analysis. The mean age was 68 years and 59% of all patients were male (see Table 1). Colorectal, gastric-esophageal and pancreatic surgery was performed in 50%, 22% and 10%, respectively. Thirty-six patients (27%) suffered from one or more postoperative complications (see Table 2). The most common complication was sepsis in 11.4% of patients and the median time between surgery and a complication was 5 days (interquartile range (IQR) 3 - 8).

At baseline, leucocyte count and levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP were similar in patients with and without complications. After surgery, patients with a postoperative complication had a higher level of IL-6 on day one, three and seven, a higher level of CRP on day three and seven and a higher level of TNF- $\alpha$  on day seven (all  $P < 0.05$ ) (see Figure 1). Leucocyte count did not differ between patients with and without complications.

The ideal cut-off point for IL-6 on day one for the prediction of a postoperative complication was 432 pg/ml. This resulted in a specificity of 70%, a sensitivity of 64%, a negative predictive value of 84% and a positive predictive value of 44% (area under the curve (AUC) 0.67, 95% CI: 0.56 - 0.77). Patients with an IL-6 level  $> 432$  pg/ml had a longer length of hospital stay compared to patients with an IL-6 level  $\leq 432$  pg/ml (12 days vs. 7 days,  $P < 0.001$ ) (see Figure 2). After adjustment

for confounders, an IL-6 level of  $> 432$  pg/ml was independently associated with an increased risk of a postoperative complication (adjusted odds ratio (AOR) 3.3, 95% CI: 1.3 - 8.5,  $P < 0.02$ ) (Table 3). The C-statistic of this multivariable model was 0.83 (95% CI: 0.75 - 0.91,  $P < 0.001$ ) (see Figure 3).

CRP discriminated between patients with and without complications from day three. The ideal cut-off point for CRP on day three for the prediction of a postoperative complication was 203 mg/l. This resulted in a specificity of 87%, a sensitivity of 58%, a negative predictive value of 82% and a positive predictive value of 65% (AUC 0.73, 95% CI: 0.63 - 0.83). A CRP level of  $> 203$  mg/l was associated with an increased risk of a complication (OR 8.8, 95% CI: 3.6 - 21.5,  $P < 0.001$ ). The addition of levels of CRP on day three to the multivariable model increased the C-statistic from 0.83 to 0.87 (95% CI: 0.80 - 0.93,  $P < 0.001$ ). When IL-6

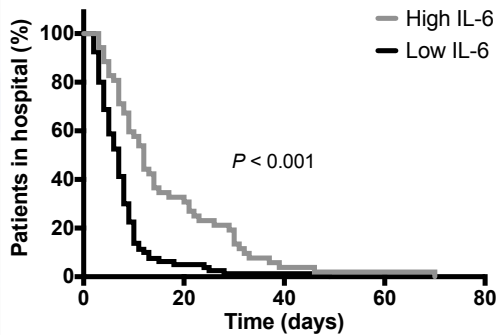


Figure 2. Median length of hospital stay dependent on high (>432 pg/ml) or low (≤432 pg/ml) IL-6 level [Reprinted from 'Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. Ann Surg 2016; 263: 1207-12']

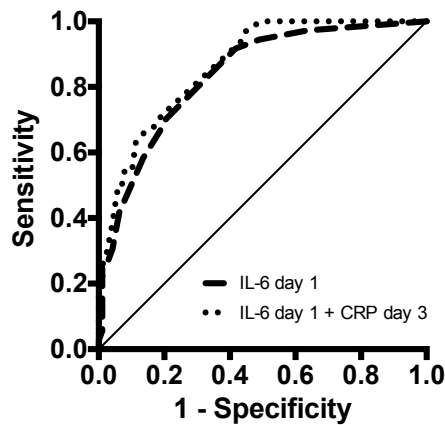


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve to determine the goodness of fit for the multivariable predictive model. Interleukin-6 day 1 represents the model that includes a high (>432 pg/ml) IL-6 level on day 1, atrial fibrillation, gastric-esophageal surgery and the preoperative use of RAAS inhibitors. Interleukin-6 day 1 and CRP day 3 represents the same model with the addition of a high (>203mg/l) CRP level on day 3 [Reprinted from 'Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. Ann Surg 2016; 263: 1207-12']

| Variable                             | Complication (n=39) | No complication (n=96) | p-value |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| Male gender [n (%)]                  | 27 (69.2)           | 53 (55.2)              | 0.133   |
| Age (years)                          | 69±10               | 67±11                  | 0.425   |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]             | 27.1±5.2            | 28.9±8.3               | 0.218   |
| <b>Comorbidity</b>                   |                     |                        |         |
| Diabetes [n (%)]                     | 13 (33.3)           | 31 (32.3)              | 0.907   |
| Current smoking [n (%)]              | 4 (10.3)            | 19 (19.8)              | 0.182   |
| COPD [n (%)]                         | 8 (20.5)            | 29 (30.2)              | 0.252   |
| Hypertension [n (%)]                 | 32 (82.1)           | 74 (77.1)              | 0.524   |
| Coronary artery disease [n (%)]      | 9 (23.1)            | 20 (20.8)              | 0.774   |
| Atrial fibrillation [n (%)]          | 10 (25.6)           | 5 (5.2)                | 0.001   |
| Previous stroke [n (%)]              | 12 (30.8)           | 13 (13.5)              | 0.020   |
| Surgery for malignancy [n (%)]       | 28 (71.8)           | 62 (64.6)              | 0.420   |
| ASA physical status ≥III [n (%)]     | 12 (30.8)           | 28 (29.2)              | 0.853   |
| POSSUM                               | 6.0 (1.9-13.0)      | 4.5 (1.9-10.6)         | 0.189   |
| <b>Medication use</b>                |                     |                        |         |
| Aspirin [n (%)]                      | 11 (28.2)           | 33 (34.4)              | 0.488   |
| Statin [n (%)]                       | 20 (51.3)           | 46 (47.9)              | 0.723   |
| RAAS inhibitors [n (%)]              | 24 (61.5)           | 31 (32.3)              | 0.002   |
| Other antihypertensive drugs [n (%)] | 30 (76.9)           | 69 (61.5)              | 0.086   |
| Steroids [n (%)]                     | 2 (5.1)             | 5 (5.2)                | 1.000   |
| <b>Type of surgery</b>               |                     |                        |         |
| Colorectal [n (%)]                   | 19 (48.7)           | 48 (50.0)              | 0.893   |
| Gastric-esophageal [n (%)]           | 14 (35.9)           | 15 (15.6)              | 0.009   |
| Pancreatic [n (%)]                   | 5 (12.8)            | 9 (9.4)                | 0.545   |
| Gastric bypass [n (%)]               | 1 (2.6)             | 13 (13.5)              | 0.067   |
| Hepatic [n (%)]                      | 1 (2.6)             | 8 (8.3)                | 0.446   |
| Other [n (%)]                        | 2 (5.1)             | 4 (4.2)                | 1.000   |
| <b>Type of anesthesia</b>            |                     |                        |         |
| TIVA [n (%)]                         | 29 (74.4)           | 53 (55.2)              | 0.039   |
| Epidural anesthesia [n (%)]          | 30 (76.9)           | 58 (60.4)              | 0.068   |
| Duration of surgery (min)            | 154 (120-240)       | 120 (75-180)           | 0.028   |
| Blood loss (ml)                      | 200 (58-400)        | 100 (20-300)           | 0.037   |
| RBC transfusion [n (%)]              | 12 (30.8)           | 11 (11.5)              | 0.007   |

Table 1. Baseline characteristics according to the occurrence of a postoperative complication [Reprinted from 'Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. Ann Surg 2016; 263: 1207-12']

- Data are presented as mean (SD), median with interquartile range or absolute numbers.
- BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, ASA: American Association of Anesthesiologists physical status classification system, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity, RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, TIVA: total intravenous anesthesia, RBC: red blood cell transfusion.
- Stroke is the composite of patients with a history of transient ischemic attack or cerebrovascular accident

## Ritsema van Eck award 2016

|                                   | High <sup>§</sup> IL-6<br>(n=52) | Low <sup>#</sup> IL-6<br>(n=80) | p-value |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Sepsis [n (%)]                    | 11 (21.2)                        | 4 (5.0)                         | 0.004   |
| Reoperation [n (%)]               | 9 (17.3)                         | 4 (5.0)                         | 0.020   |
| Anastomotic dehiscence [n (%)]    | 9 (17.3)                         | 2 (2.5)                         | 0.007   |
| Atrial fibrillation [n (%)]       | 7 (13.5)                         | 5 (6.3)                         | 0.216   |
| Respiratory insufficiency [n (%)] | 7 (13.5)                         | 1 (1.3)                         | 0.006   |
| Pneumonia [n (%)]                 | 5 (9.6)                          | 3 (3.8)                         | 0.263   |
| Wound infection [n (%)]           | 6 (11.5)                         | 3 (3.8)                         | 0.154   |
| Congestive heart failure [n (%)]  | 4 (7.7)                          | 3 (3.8)                         | 0.433   |
| Myocardial infarction [n (%)]     | 0                                | 0                               |         |
| Mortality [n (%)]                 | 3 (5.8)                          | 0 (0.0)                         | 0.059   |
| Any event [n (%)]                 | 23 (44.2)                        | 13 (16.3)                       | <0.001  |

Table 2. Clinical outcomes according to IL-6 levels on day 1 (Reprinted from Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016; 263: 1207-12)

- In 3 patients levels of IL-6 on day 1 was not available.
- Patients could suffer from more than one complication.
- § High IL-6 > 432pg/ml
- # Low IL-6: 432pg/ml

levels on day one and CRP levels on day three were combined the specificity was 93%, the sensitivity 39%, the positive predictive value 67% and the negative predictive value 80%. SIRS occurred in seventy-four (55%) patients. The occurrence of SIRS was characterized by increased levels of IL-6 and CRP on day one and three compared to patients without SIRS (all  $P < 0.02$ ). In univariable analysis, patients with SIRS had an odds ratio of complications of 3.3 (95% CI: 1.4 - 7.5,  $P < 0.01$ ). The specificity of SIRS was 53%, the sensitivity 74%, the negative predictive value 84% and the positive predictive value 39% for the prediction of complications. The addition of the SIRS criteria to levels of IL-6 did not contribute to a better discrimination between patients with and without complications.

### Discussion

The results of our study show that patients with a high IL-6 level on day one were more likely to develop a complication and to have a prolonged length of hospital stay after major abdominal surgery. Levels of IL-6 predicted complications in an earlier stage than levels of CRP. As a single test, both IL-6 and CRP showed low diagnostic accuracy for predicting

complications but the accuracy increased when both tests were combined. Inflammatory biomarkers such as levels of CRP and leucocyte count are frequently used to monitor the condition of patients after surgery and to guide clinical decision-making. However, these markers are only useful when their predictive value is sufficient enough to discriminate between patients at low and high risk for complications well in advance of clinical symptoms of adverse outcome. In our study, levels of CRP started to discriminate between patients with and without complications on day three. Leucocyte count did not differentiate between patients with and without a complication at any time point. In addition, the median duration from surgery to a postoperative complication was 5 days (IQR 3 - 8). This means that a significant portion of patients is diagnosed with a complication before CRP is able to identify these patients. Levels of IL-6 discriminated between patients with and without a postoperative complication on day one. This finding suggests that introducing routine IL-6 measurements after major abdominal surgery may improve the detection of patients at increased risk for postoperative complications. For example, a high IL-6 after major

abdominal surgery may support the decision to perform a reoperation instead of a 'wait and see' approach in a patient with suspected anastomotic leak. The diagnostic performance of levels of IL-6 on day one to predict complications was comparable to the performance of levels of CRP on day three. It should be noted that, when used as a single test, both inflammatory biomarkers showed poor accuracy for predicting postoperative complications. Interestingly, this is similar to the accuracy of CT scanning to detect anastomotic dehiscence after colorectal surgery [11]. Our results are in line with the findings of two prior reports. A study in 99 patients undergoing gastrectomy for malignancy showed that high levels of IL-6 on day one (defined as an IL-6 > 279 pg/l) were associated with the development of postoperative complications (hazard ratio 3.6, 95% CI 1.2 - 11.0) [12]. In another prospective cohort study levels of CRP, IL-6 and procalcitonin (PCT) were studied in 50 patients undergoing major surgery [13]. On postoperative day one levels of IL-6 yielded the highest accuracy, while levels of CRP on day one were not helpful to identify patients at risk for complications. Inflammation in response to surgery is

| Univariate analysis         |     |              |         | Multivariate analysis      |      |              |         |
|-----------------------------|-----|--------------|---------|----------------------------|------|--------------|---------|
|                             | OR  | (95% CI)     | p-value |                            | OR   | (95% CI)     | p-value |
| 'High' IL-6 level§ on day 1 | 4.1 | (1.8 - 9.2)  | 0.001   | 'High' IL-6 level on day 1 | 3.3  | (1.3 - 8.5)  | 0.016   |
| Atrial fibrillation         | 6.3 | (2.0 - 19.9) | 0.002   | Atrial fibrillation        | 10.6 | (2.4 - 47.7) | 0.002   |
| RAAS inhibitor              | 3.4 | (1.6 - 7.3)  | 0.002   | RAAS inhibitor             | 9.0  | (3.0 - 27.2) | 0.000   |
| Gastric-esophageal surgery  | 3.0 | (1.3 - 7.1)  | 0.011   | Gastric-esophageal surgery | 4.9  | (1.6 - 14.9) | 0.005   |
| SIRS                        | 3.3 | (1.4 - 7.5)  | 0.005   |                            |      |              |         |
| Previous stroke             | 2.8 | (1.2 - 7.0)  | 0.023   |                            |      |              |         |
| RBC transfusion             | 3.4 | (1.4 - 8.7)  | 0.009   |                            |      |              |         |
| TIVA                        | 2.4 | (1.0 - 5.4)  | 0.042   |                            |      |              |         |
| Duration of surgery (min)   | 1.0 | (1.0 - 1.0)  | 0.099   |                            |      |              |         |
| Blood loss (ml)             | 1.0 | (1.0 - 1.0)  | 0.182   |                            |      |              |         |

Table 3. Uni- and multivariate logistic regression analysis for predictors of a postoperative complication [Reprinted from 'Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016; 263: 1207-12']

SIRS: systemic inflammatory response syndrome, other abbreviations as in Table 1

§ High IL-6 > 432pg/ml

an essential mechanism. It stimulates immune cell activation, proliferation and differentiation, increases the production of antimicrobial products and supports homeostasis and wound healing [14]. However, an uncontrolled release of pro-inflammatory mediators

can lead to endothelium dysfunction, overproduction of nitric oxide and mitochondrial energy and cell apoptosis. Thus, a local useful reaction in response to surgery can change to a clinical syndrome of systemic inflammation and organ dysfunction.

In summary, a high IL-6 level on day one was associated with an increased risk of complications after major abdominal surgery. Levels of IL-6 may help in early clinical decision-making after major abdominal surgery and potentially improve outcome.

## REFERENCES

1. <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=80386ned&D1=a&D2=o&D3=o&D4=a&D5=i&VW=T>
2. Noordzij P.G., Poldermans D., Schouten O., Bax J.J., Schreiner F.A., Boersma E.: Postoperative mortality in The Netherlands: a population-based analysis of surgery-specific risk in adults. *Anesthesiology* 2010; 112: 1105-15.
3. Ahmad J., Ho O.A., Carman W.W., Thoma A., Lalonde D.H., Lista F.: Assessing patient safety in Canadian ambulatory surgery facilities: A national survey. *Plast Surg (Oakv)* 2014; 22: 34-8.
4. Kannan U., Reddy V.S., Mukerji A.N., Parithivel V.S., Shah A.K., Gilchrist B.F., Farkas D.T.: Laparoscopic vs open partial colectomy in elderly patients: Insights from the American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program database. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12843-50.
5. Khuri S.F., Henderson W.G., DePalma R.G., Mosca C., Healey N.A., Kumbhani D.J., Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program: Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242: 326,41; discussion 341-3.
6. Sinning J.M., Scheer A.C., Adenauer V., Ghanem A., Hammerstingl C., Schueler R., Muller C., Vasa-Nicotera M., Grube E., Nickenig G., Werner N.: Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2012; 33: 1459-68.
7. Rettig T.C., Rigter S., Nijenhuis V.J., van Kuijk J.P., ten Berg J.M., Heijmen R.H., van de Garde E.M., Noordzij P.G.: The systemic inflammatory response syndrome predicts short-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 283-7.
8. Amar D., Zhang H., Park B., Heerd P.M., Fleisher M., Thaler H.T.: Inflammation and outcome after general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 431-4.
9. Noordzij P.G., van Geffen O., Dijkstra I.M., Boerma D., Meinders A.J., Rettig T.C., Eefting F.D., van Loon D., van de Garde E.M., van Dongen E.P.: High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2015; 114: 909-18.
10. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J., ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009; 136: e28.
11. Kornmann V.N., Treskes N., Hoonhout L.H., Bollen T.L., van Ramshorst B., Boerma D.: Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 437-45.
12. Szczepanik A.M., Scislo L., Scully T., Walewska E., Siedlar M., Kolodziejczyk P., Lenart M., Rutkowska M., Galas A., Czupryna A., Kulig J.: IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2011; 14: 266-73.
13. Mokart D., Merlin M., Sannini A., Brun J.P., Delperio J.R., Houvenaeghel G., Moutardier V., Blache J.L.: Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767-73.
14. Castellheim A., Brekke O.L., Espevik T., Harboe M., Mollnes T.E.: Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol* 2009; 69: 479-91.

## Ritsema van Eck award 2016

# *Ritsema van Eck award 2016, derde prijs* The Cost and Outcome analysis of Medical Emergency Teams (the COMET study), a Dutch multicentre trial to evaluate the effectiveness of Rapid Response Systems

Jeroen Ludikhuizen (MD, PhD)<sup>1</sup>

Anja H. Brunsveld-Reinders (PhD)<sup>2</sup>

Marcel G.W. Dijkgraaf (PhD)<sup>3</sup>

Evert de Jonge (MD, PhD)<sup>2</sup>

### ABSTRACT

#### Introduction

Rapid Response Systems (RRS) have been developed to better manage the care for deteriorating patients on nursing wards [1]. In 2007, these systems were mandatorily implemented in the Netherlands despite lack of evidence of effectiveness. The Cost and Outcomes of Medical Emergency Teams (COMET) study was designed to evaluate the effectiveness of introducing RRS in 12 Dutch hospitals [2].

#### Methods

A pragmatic prospective before-after multicentre trial was designed analysing the effect of RRS on the composite endpoint of cardiopulmonary resuscitation, unplanned ICU admissions or hospital mortality per 1.000 admissions. Following a baseline period of 5 months (the before phase) the Modified Early War-

ning Score and Situation-Background-Assessment-Recommendation communication instruments were implemented over 7 months. The rapid response team (RRT) was then implemented during the next 17 months, the last 5 months (the RRT-phase) of which were compared to the baseline period to assess the effects of implementing the rapid response system. Effects were expressed in odds ratios (OR) adjusted for age, gender, hospital, and urgent versus planned admissions.

#### Results

In total, 166.569 patients were included in the study representing 1.031.172 hospital admission days. The analyses were based on 26.659 and 27.820 hospital admissions during the baseline period, respectively the last 5 months of the RRT-phase. The composite endpoint was significantly reduced during the RRT-phase with an OR of 0.847 (95% CI 0.725 – 0.989; P=0.036), see table 1. Cardiopul-

Jeroen Ludikhuizen (MD, PhD)<sup>1</sup>, Anja H. Brunsveld-Reinders (PhD)<sup>2</sup>, Marcel G.W. Dijkgraaf (PhD)<sup>3</sup> and Evert de Jonge (MD, PhD)<sup>2</sup> for the COMET study group. Jeroen Ludikhuizen and Anja Brunsveld-Reinders contributed equally in this work.

- 1 Academic Medical Center, Department of Anesthesiology
- 2 Leiden University Medical Center, Department of Intensive Care
- 3 Academic Medical Center, Clinical Research Unit

#### Origineel artikel

J Ludikhuizen, AH Brunsveld-Reinders, MGW Dijkgraaf (PhD) and E de Jonge for the COMET study group. The costs and outcome analysis of medical emergency teams (the COMET study), a Dutch multicentre trial to evaluate the effectiveness of rapid response systems. *Critical Care Medicine* (2015); 43(12): 2544-2551.

#### CONTACTINFORMATIE

Jeroen Ludikhuizen  
Academic Medical Center  
Department of Anesthesiology  
PO Box 22660  
1100 DD Amsterdam  
T +31 (0)20 566 5991  
Email j.ludikhuizen@amc.nl

Conflict of interest: none.

monary resuscitation was significantly reduced by about 40% (OR 0.607; 95% CI 0.393 – 0.937; P=0.018) and in-hospital all-cause mortality with an OR 0.802 (95% CI 0.644 – 1.0; P=0.05). Unplanned ICU admission showed a non-significant reduction (OR 0.878; 95% CI 0.755-1.021; p=0.092) [3]. In a subsequently performed post-hoc analysis, the in hospital all-cause mortality OR of 0.802 dropped to 0.549 (95% CI 0.38-0.78; P=0.001) if only *unexpected* death - death without any form of 'Do Not Attempt for Resuscitation' order - was taken into account [4].

#### Conclusion

In this large multi-centre study, the introduction of RRSs was associated with a significant reduction in the composite endpoint of either cardiopulmonary resuscitation, unplanned ICU admissions or in-hospital mortality. These findings support the continuous and sustained implementation of RRSs in hospitals.

|  | Uncorrected OR | 95% CI of Uncorrected OR | Corrected OR | 95% CI of Corrected OR | p Corrected OR |
|--|----------------|--------------------------|--------------|------------------------|----------------|
| Composite endpoint                           | 0.882          | 0.807–0.964              | 0.847        | 0.725–0.989            | 0.036          |
| Cardiopulmonary arrest, n/1,000 (95% CI)     | 0.626          | 0.411–0.953              | 0.607        | 0.393–0.937            | 0.018*         |
| ICU admission, <sup>b</sup> n/1,000 (95% CI) | 0.881          | 0.777–0.999              | 0.878        | 0.755–1.021            | 0.092          |
| Death, n/1,000 (95% CI)                      | 0.865          | 0.768–0.975              | 0.802        | 0.644–1.0              | 0.05           |

OR = odds ratio.

\*A generalized linear model (GLM) based on Poisson-distributed cardiopulmonary arrest with identity link converged during its iteration and showed a p value of 0.018; the corrected odds ratio reported stems from a nonconverging Poisson-based GLM model with a log link which is slightly more conservative (p = 0.024).

<sup>b</sup>Odds ratio presented for being unexpectedly admitted at least once to the ICU.

Number of admissions in before period = 28,859; number of admissions in rapid response team period = 27,820.

Table 1. Odds ratios of composite endpoints and its individual components for the Rapid Response Team final period versus the baseline period, corrected for sex, age, hospital, and emergency of admission. (Reproduced with permission of Critical Care Medicine)

REFERENCES

- DeVita M.A., Bellomo R., Hillman K., Kellum J., Rotondi A., Teres D., Auerbach A., Chen W.J., Duncan K., Kenward G. et al: Findings of the first consensus conference on medical emergency teams. *Crit Care Med* 2006; 34(9):2463-2478.
- Ludikhuize J., Dijkgraaf M.G.W., Smorenburg S.M., deRoos S.E.J.A., Brunsveld-Reinders A.H., Tangkau P., Fikkers B.G., de Jonge E., and the COMET study group: Cost and Outcome of Medical Emergency Teams (COMET) study. Design and rationale of a Dutch multi-center study. *Br J of Medicine & Medical Res* 2013; 3(1):13-28.
- Ludikhuize J., Brunsveld-Reinders A.H., Dijkgraaf M.G.W., Smorenburg S.M., De Rooij S.E.J.A., Adams R., De Maaijer P.F., Fikkers B.G., Tangkau P., De Jonge E.: Cost and Outcomes of Medical Emergency Teams Study Group. Outcomes associated with the nationwide introduction of Rapid Response Systems in the Netherlands. *Crit Care Med* 2015; 43(12):2544-2551.
- Brunsveld-Reinders A.H., Ludikhuize J., Dijkgraaf M.G., Arbous M.S., de Jonge E., and for the COMET study group: Unexpected versus all-cause mortality as the endpoint for investigating the effects of a Rapid Response System in hospitalized patients. *Crit Care* 2016; 20(1):168.

## case report

# Perioperatieve overwegingen bij een patiënte met anorexia nervosa

- 1 AIOS Anesthesiologie, LUMC
- 2 Gynaecoloog, LUMC
- 3 Hoogleraar en Afdelingshoofd Anesthesiologie, LUMC

**CONTACTINFORMATIE**

Drs. M.D. Hellinga  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Anesthesiologie  
Albinusdreef 2  
2333 ZA Leiden  
Email [m.d.hellinga@lumc.nl](mailto:m.d.hellinga@lumc.nl)

Drs. M.D. Hellinga <sup>1</sup>

Dr. M.I.E. van Poelgeest <sup>2</sup>

Prof. Dr. L.P.H.J. Aarts <sup>3</sup>

**SAMENVATTING** Anorexia nervosa is een eetstoornis, die wordt gekenmerkt door een preoccupatie met voedsel, een irreële perceptie van het eigen lichaam (te dik zijn) en dientengevolge vasten en uithongeren. Uithongering en gewichtsverlies leiden tot stoornissen in verschillende orgaansystemen. Wij presenteren een casus van een 35 jarige vrouw, die op ons preoperatieve spreekuur verscheen voor screening in verband met een geplande conisatie wegens een cervixcarcinoom. Ze was bekend met een zeer ernstige, onbehandelbare anorexia nervosa; haar gewicht was 31 kilo met een body mass index van 11.8 kg/m<sup>2</sup>. De conisatie werd gecompliceerd door een nabloeding wat mogelijk verklaard kan worden door trombocytopenie en hypofibrinogenemie, passend bij één van de stoornissen welke kunnen optreden bij patiënten met zeer ernstige anorexia nervosa. We beschrijven de fysieke veranderingen die kunnen optreden door uithongering en gewichtsverlies en bespreken de overwegingen en mogelijke complicaties van de anesthesie in de patiënt met anorexia nervosa, inclusief het “refeeding”-syndroom.

**SUMMARY** Anorexia nervosa is an eating disorder, characterized by the preoccupation with food, an unrealistic perception of the body and consequently active fasting or vomiting after meals. Starvation and weight loss will lead to the disturbance of various organ systems. We present a case report of a 35 year old women, who was scheduled to undergo surgery for cervical cancer. The patient's weight was 31 kg with a body mass index of 11.8 kg/m<sup>2</sup>. Postoperatively, conisation of the cervix was complicated by a bleeding which can be explained by thrombocytopenia and hypofibrogenemia in accordance with disturbances which can occur in patients with severe anorexia nervosa. We describe the physical changes that occur from starvation and weight loss, and discuss specific considerations and potential complications of anesthesia in patients with anorexia nervosa, including the “refeeding”-syndrome.

*Keywords: anesthesia, anorexia nervosa, re-feeding syndrome, complications.*



## Inleiding

Eetstoornissen zijn stoornissen in het doen en denken rondom eten, waarbij preoccupatie met eten en een verstoord eigen lichaamsbeeld kenmerkend zijn. Het psychiatrisch classificatiesysteem DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*) maakt onderscheid tussen drie vormen: anorexia nervosa, boulimia nervosa en overige eetstoornissen. Anorexia nervosa wordt gekarakteriseerd door ernstig gewichtsverlies ten gevolge van uithongering. Boulimia nervosa kenmerkt zich door eetbuien afgewisseld met purgerend compensatiegedrag, zoals het zelf opwekken van braken of misbruik van laxantia, diuretica of klysma's [1]. De incidentie van anorexia nervosa is 5-10% bij meisjes en jonge vrouwen en 0,3%-1% bij mannen [2-4]. De mate van anorexia nervosa wordt geclassificeerd van mild (Body Mass Index, BMI, 17-18,5 kg/m<sup>2</sup>) tot matig (BMI 16-17 kg/m<sup>2</sup>), ernstig (BMI 15-16 kg/m<sup>2</sup>) en extreem (BMI < 15 kg/m<sup>2</sup>).

Een groot deel van de patiënten met anorexia nervosa heeft een psychiatrische co-morbiditeit, zoals een depressieve- of angststoornis [21].

Uithongering en gewichtsverlies leiden tot orgaanfunctiestoornissen en uiteindelijk tot orgaanfalen. Zo worden renale, gastro-intestinale, metabole, pulmonale en cardiale complicaties beschreven in patiënten met anorexia nervosa [2-6]. Hervatting van de voedselopname kan aanleiding geven tot ernstige metabole stoornissen ("refeeding" syndroom) [13-15]. Door de aanwezigheid van orgaanfunctie en metabole stoornissen is de perioperatieve morbiditeit en mortaliteit (15%) sterk verhoogd [3]. Wij presenteren een casus van een vrouw, bekend met zeer ernstige onbehandelbare anorexia en een BMI van 11,8 kg/m<sup>2</sup>, die een conisatie moest ondergaan in verband met verdenking op een cervixcarcinoom.

## Casus

Een 35 jarige vrouw verscheen op de preoperatieve screeningspoli van ons ziekenhuis in verband met een geplande conisatie wegens verdenking op een cervixcarcinoom. Zij was vanuit een perifeer ziekenhuis verwezen nadat een

lisexcisie van de cervix verricht was, die de aanwezigheid van ernstige cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN<sub>3</sub>) en adenocarcinoma in situ (AIS) met verdenking op invasieve groei had laten zien. Patiënte had op het moment van het bezoek aan onze kliniek een gewicht van 31 kg en had met haar lengte van 162 cm een BMI van 11,8 kg/m<sup>2</sup>, duidend op een extreme vorm van anorexia nervosa. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldde naast de anorexia nervosa een ernstige depressieve stoornis, osteoporose, periodontitis/caries en een chronische pancreatitis welke medicamenteus werd behandeld. Circa 1 jaar voor de huidige ingreep had zij een operatie ondergaan wegens een pertrochantere femurfractuur. De ingreep in 2014 werd onder algehele anesthesie uitgevoerd. Behoudens een zeer traag herstel van de spier relaxantia en een traag ontwaken, waren de operatie en anesthesie zonder bijzonderheden verlopen. Patiënte had een lage inspanningstolerantie (MET 1-4). Lichamelijk onderzoek toonde een bloeddruk van 100/60 mmHg, vesiculair ademgeruis over de longen en normale harttonen. Opvallend was tevens dat haar en huid van patiënte in een slechte conditie waren. Patiënte droeg een volledige gebitsprothese van de boven- en onderkaak. De Mallampati score was 1. Patiënte rookte 15 sigaretten per dag.

ECG toont een sinusbradycardie met een frequentie van 50/min, een intermediaire hartas, QRS duur is 71 ms en de QTc is 466 ms. Er werden geen repolarisatie stoornissen gezien. Vanwege een iets verlengde QTc tijd is het ECG tijdens opname nogmaals herhaald, waarop een QTc van 400 ms werd gezien. Laboratoriumwaarden toonden een normaal leukocytengetal (L 4,3 \*10<sup>9</sup>/L) en een normocytair anemie (Hb 6,6 mmol/L) en een trombocytopenie (T 33 \*10<sup>9</sup>/L), welke beiden al eerder bij haar waren vastgesteld. Elektrolyten en nierfunctie waren normaal (Kalium 4,1 mmol/L, Natrium 138 mmol/L en GFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Vanwege deze persistente trombocytopenie werd afgezien van een locoregionale techniek en werd een algehele anesthesie afgesproken met patiënte. Ook werd er postoperatieve bewaking op een me-



dium-care unit (PACU) afgesproken in verband met de anorexie en de overige comorbiditeit.

Preoperatieve controle van laboratoriumwaarden van bloedbeeld en nierfunctie waren normaal behoudens de al eerder vastgestelde normocytair anemie (Hb 6.1 mmol/L) en een trombocytopenie ( $T 55 \cdot 10^{-9}/L$ ). Voor de operatie ontving de patiënt een totaal intraveneuze anesthesie met propofol en remifentanil. Er werd een inductie bolus van 70 mg propofol gegeven. De perfusoren werden gestart, zij ontving 4.85 mg/kg/u propofol (500mg/50 ml) en 13 microgram/kg/u remifentanil (1mg/50ml). Na inductie werd een larynxmasker geplaatst en patiënte werd gedurende de ingreep beademd. Peroperatief waren er geen cardiorespiratoire bijzonderheden (bloeddruk gemiddeld 100/60 mmHg en hartfrequentie 65/min). Er werd 150 ml vocht toegediend en de patiënt kreeg circa 30 minuten voor de uitleiding 3 mg morfine ter preventie van postoperatieve pijn. De temperatuur van patiënte schommelde peroperatief tussen de 36.5 C en 37 C. De totale anesthesie tijd was 70 minuten. De conisatie verliep ongecompliceerd. Het larynxmasker werd verwijderd en patiënte werd naar de medium care gebracht voor postoperatieve bewaking. Vijf uur postoperatief trad een nabloeding op waarvoor herexploratie op de operatiekamer plaatsvond. Er was sprake van een actief oozend wondgebied waarvoor willospon werd achtergelaten en werd getamponneerd met intra-vaginale gazen. Daarnaast werd extra vocht gegeven (250 ml kristal-loïden), wegens een laag fibrinogeen (Fib. 1.9 g/L) en de trombopenie ( $T 62 \cdot 10^{-9}/L$ ), werden er bloedproducten (2 FFP en 1 trombocytconcentraat) en tranexaminezuur 1 gram toegediend. Hierna werd gecontinueerd met een onderhoudsdosering van vier maal 1 gram. Het geschatte bloedverlies was 500 ml. Het Hb peroperatief was 5.2 mmol/L. De patiënte bleef hemodynamisch stabiel (bloeddruk gemiddeld 90/50 mmHg en hartfrequentie 60/min).

Laboratoriumonderzoek toonde een iets verlengde APTT (51.8 s) met een normale PT (17 s). Patiënte bleef respiratoir en hemodynamisch stabiel en had geen overige ondersteuning nodig. De bloeding stabiliseerde binnen drie uur. De laboratoriumwaarden toonden

een anemie (Hb 5.4 mmol/L), trombocytopenie van  $187 \cdot 10^{-9}/L$ , fibrinogeen van 2.2 g/L en een lactaat van 4.4 mmol/L. De patiënte werd de volgende dag ontslagen naar de verpleegafdeling. Laboratoriumwaarden waren genormaliseerd behoudens de al eerder vastgestelde normocytair anemie (Hb 6.1 mmol/L) en een trombocytopenie ( $T 68 \cdot 10^{-9}/L$ ). Vijf dagen later kon patiënte het ziekenhuis verlaten.

## Discussie

In dit case report presenteren wij een casus van een 35 jarige vrouw, bekend met zeer ernstige onbehandelbare anorexia en een body mass index van 11.8 kg/m<sup>2</sup>. Zij heeft een conisatie ondergaan in verband met verdenking op een cervixcarcinoom. De conisatie is gecompliceerd door een nabloeding wat mogelijk verklaard kan worden door trombocytopenie en hypofibrinogenemie, passend bij fysieke veranderingen die kunnen optreden bij zeer ernstige anorexia nervosa. Meerdere orgaansystemen kunnen verstoord raken door extreem gewichtsverlies en uithongering bij patiënten met anorexia nervosa.

Kenmerkend voor patiënten met anorexia nervosa is de hypotensie en bradycardie. Tot de veel voorkomende cardiale complicaties behoren ritmestoornissen, zoals ventriculaire en supraventriculaire tachycardie of een nodaal escape ritme [4, 5]. Deze ritmestoornissen kunnen worden veroorzaakt door een verlenging van de QT-tijd. Deze verlenging zou kunnen worden toegeschreven aan elektrolytstoornissen, bijvoorbeeld een hypokaliëmie of door myocardiale disfunctie ten gevolge van uithongering of middelenmisbruik, waarbij geregeld ook een afgenomen ventriculaire functie wordt gezien [4, 5, 21]. Wegens toegenomen cardiale sensitiviteit is voorzichtigheid geboden met toediening van aritmogene medicatie [2]. Onze patiënte was hemodynamisch stabiel en heeft peroperatief geen aritmieën laten zien. De beschreven incidentie van aritmieën onder anesthesie is 16-62% [4, 21]. ECG afwijkingen kunnen worden geobserveerd in meer dan 80% van de patiënten met anorexia nervosa [4].

Door hypoplasmie van het beenmerg komen anemie, leucocytopenie en trombopenie in circa 30% van de patiënten voor [8]. In ernstige gevallen kan zich een pancytopenie voordoen. De

oorzaak is niet geheel duidelijk, mogelijk speelt een gelatineuze beenmergtransformatie hier een rol. Ook wordt een verminderde stamcelproductie in het beenmerg beschreven door een disbalans in hematopoïese-stimulerende cytokinen en hormonen [7-10]. De PT en APTT kunnen mild verhoogd zijn door leverschade en vermindering van synthese van stollingsfactoren en stollingseiwitten [5, 11, 12]. Gecombineerd met de eerder genoemde bloedbeeldafwijkingen kan dit leiden tot klinisch relevante stollingsstoornissen, zoals ook in onze casus.

Metabole stoornissen worden vaak gezien bij patiënten die hongeren combineren met misbruik van laxantia en diuretica. Dit kan leiden tot elektrolytafwijkingen en zuur-base stoornissen, zoals een metabole alkalose of acidose. Daarnaast kan door een pancreatische hypersecretie een disbalans in de glucosehuishouding ontstaan met hypoglycemien tot gevolg [5]. Naast een disbalans in de glucosehuishouding, kunnen ook in andere endocriene systemen afwijkingen ontstaan. De geslachtshormonen zijn vaak verlaagd, zowel het hypothalamisch gonadotropin releasing hormone (GnRH) als het hypofysaire luteïniserend (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH) en het oestrogeen en testosteron. Deze afwijkingen kunnen leiden tot stoornissen in potentie, fertiliteit en bot densiteit [5, 21]. Milde schildklierafwijkingen (euthyreidie; een normaal TSH met een iets verlaagd T<sub>3</sub> en T<sub>4</sub>) doen zich ook geregeld voor [3, 5, 21]. Hypercortisolemie wordt geregeld gezien, wat geassocieerd lijkt te zijn met verlies van botdensiteit [5, 21]. Hormonale afwijkingen zorgen voor verminderde botformatie en verhoogde botresorptie en geven een verhoogd risico op ernstige osteoporose [2-5, 21]. De beschreven incidentie van osteoporose of osteopenie bij patiënten met anorexia nervosa is 85% [5]. Een verlaagde huidturgor en lanugo haar-groei (gepigmenteerd dun, donsachtig haar) op de armen, rug en gezicht zijn kenmerken van dermatologische afwijkingen [4, 5]. Onze patiënte leek op het moment van de operatie endocrinologisch stabiel, met name was zij klinisch euthyreoot. Hierom, mede in het licht van de beperktheid van de ingreep, was verder onderzoek niet geïndiceerd.

Starten met voeding op maximaal 10 kcal/kg/dag. Opbouw van calorieën tot dagelijkse hoeveelheid in 4-7 dagen

Bij extreme anorexie (BMI <14 kg/m<sup>2</sup>); starten met voeding 5 kcal/kg/dag onder continue monitoring van cardiaal ritme

Herstel van circulatoir volume en monitoren van vocht balans

Voor start van voeding verstrekken van thiamine 200-300 mg per dag, vitamin B 1 à 2 tabletten 3dd en een multivitamin supplement. Hiernaast starten met suppletie van kalium (2-4 mmol/kg/dag), fosfaat (0.3-0.6 mmol/kg/dag) en magnesium (0.2 mmol/kg/dag) ongeacht laboratoriumwaarden.

Tabel 1. Herstart van voeding bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van refeeding problemen.

### Refeeding Syndroom

Een zeldzame, maar ernstige complicatie van het hervatten van de voedselopname is het refeedingsyndroom (RFS). Dit leidt tot verdere metabole stoornissen zoals hypofosfatemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en vochtbalansstoornissen. Suikers in het toegediende voedsel zorgen voor de afgifte van insuline met als gevolg een intracellulaire shift van kalium en een extracellulaire shift van natrium. Tevens vindt er een shift plaats van fosfaat en magnesium naar het intracellulaire compartiment. Fosfaatdepletie is verder geassocieerd met een verhoogde urinaire excretie van magnesium [13, 17]. De elektrolytstoornissen kunnen leiden tot cardiovasculaire (ritmestoornissen), respiratoire (hypoventilatie), neuromusculaire (spierzwakte) en psychogene (delirium) complicaties [13-16]. De European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) heeft richtlijnen opgesteld ter preventie en behandeling van ondervoeding om morbiditeit en mortaliteit te verbeteren [17]. Ook richtlijnen van Na-

tional Institute of Clinical Excellence (NICE) uit het Verenigd Koninkrijk, geven voorbeelden van een dieet bij het starten van voeding bij ondervoede patiënten om RFS te voorkomen (zie Tabel 1) [18].

### Anesthesiologische Overwegingen

Het is belangrijk om preoperatief de toestand van de patiënt met anorexia nervosa nauwkeurig in kaart te brengen om te anticiperen op mogelijke ernstige complicaties. Een gedegen anamnese kan belangrijke informatie opleveren zoals de aanwezigheid van purgerend/compensatie gedrag, het gebruik van laxantia en klachten van oesofagitis of een vertraagde maagontlediging (overweeg een rapid sequence inductie) [19]. Een grondig lichamelijk en aanvullend onderzoek (laboratoriumonderzoek, ECG) kunnen eventuele metabole veranderingen en orgaanfalen opsporen. Het is verder belangrijk om preoperatief elektrolyt- en zuurbase stoornissen te corrigeren. Dit verlaagt de kans op rit-

mestoornissen, maar is ook van belang in verband met een veranderde gevoeligheid van spierverlappers [2, 4, 20]. In verband met de daling van plasma-eiwitten, metabolisme en excretie dienen de doseringen van de anestetica en relaxantia verlaagd te worden [4]. In de huidige literatuur hebben wij geen aanbevelingen kunnen vinden voor de mate van verlaging van doseringen. Indien er peroperatief relaxantia worden toegediend, is het noodzakelijk om gebruik te maken van neuromusculaire monitoring. Ook de positionering van patiënt is van groot belang gezien een verhoogde kans op decubitus en perifere neuropathieën wegens relatieve afwezigheid van subcutaan weefsel [5]. Wees tijdens de ingreep verdacht op het optreden van ritmestoornissen [2-4, 21]. Deze kunnen onder andere veroorzaakt worden door een hypokaliëmie. Vermijd daarom hyperventilatie. Immers een respiratoire alkalose kan een hypokaliëmie verder versterken. Zoals eerder vermeld is er een toegenomen cardiale sensitiviteit, waarbij rekening moet worden gehouden bij toediening van aritmogene medicatie [2]. Ook is het van belang om de patiënt niet te laten afkoelen, er is hiervoor een verhoogde gevoeligheid aanwezig gezien de kleine hoeveelheid subcutaan vet. Hypothermie kan leiden tot (verergering van) stollings- en ritmestoornissen [5]. Tenslotte is het van belang om ook postoperatief de nierfunctie, elektrolyten, glucose en stollingsfactoren te controleren.

### REFERENTIES

- American Psychiatric Association. DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2000, 4<sup>th</sup> edition.
- Hirose K., Hirose M., Kawahito S., Tamaki T., Oshita S. Perioperative management of severe anorexia nervosa. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 2: 246-54.
- Zenker J., Hagenah U., Rossaint R. Anesthesie bij Patiënten mit Anorexia nervosa und Bulimia nervosa. *Anaesthesist* 2010; 59:261-274.
- Seller C.A., Ravalia A. Anaesthetic implications of anorexia nervosa. *Anaesthesia* 2003; 58:437-443.
- Mehler P.S., Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. *J Eat Disord.* 2015; 3: 11.
- Gaudiani J.L., Sabel A.L., Macolo M., Mehler P.S. Severe anorexia nervosa; outcomes from a medical stabilization unit. *International Journal of Eating Disorders* 2012;45: 85-92.
- Böhm J., Gelatinous Transformation of the Bone Marrow: The Spectrum of Underlying Diseases. *American Journal of Surgical Pathology* 2000; 24: 56-65.
- Hütter G., Ganepola S., Hofmann W.K., The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2009; 42(4):293-300.
- Vaisman N., Hahn T., Karov Y., Sigler E., Barak Y., Barak V. Changes in cytokine production and impaired hematopoiesis in patients with anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Cytokine.* 2004; 26(6):255-61.
- Sabel A.L., Gaudiani J.L., Statland B., Mehler P.S. Hematological abnormalities in severe anorexia nervosa. *Ann Hematol.* 2013; 92:605-13.
- De Caprio C., Alfano A., Senatore I., Zarrella L., Pasanisi F., Contaldo F. Severe acute liver damage in anorexia nervosa: two case reports. *Nutrition.* 2006; 22:572-5.
- Harris R.H., Sasson G., Mehler P.S. Elevation of liver function tests in severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2013; 46:369-74.
- Khan L.U.R., Ahmed J., Khan S., MacFie J. Refeeding Syndrome: A Literature Review. *Gastroenterology Research and Practice* 2011. DOI 10.1155/2011/410971.
- Baoteng A.A. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26: 157-167.
- Mehanna H.M., Moledina J., Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *British Medical Journal* 2008; 335: 1495-1498.
- Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18<sup>th</sup> Edition.
- ESPEN GUIDELINES <http://www.espen.org/>
- NICE GUIDELINES. Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2006 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/resources/nutrition-support-for-adults-oral-nutrition-support-enteral-tube-feeding-and-parenteral-nutrition-975383198917>
- Pasanisi F., Contaldo F. Gastrointestinal complications in a patient with eating disorders. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2000; 5 (4):228-230.
- Crystal Z., Vofsi O., Barak M., Katz Y. Life-threatening dysrhythmia in an anaesthetized patient with anorexia nervosa. *Anaesthesia Intensive Care.* 2004 Feb;32(1):142-3.
- Denner A.M., Townley S.A. Anorexia nervosa: perioperative implications. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2009;9 (2):61-64.

1 Anesthesioloog en pijnspecialist

**CONTACTINFORMATIE**  
Medisch Spectrum Twente MST  
N.P. Monteiro de Oliveira  
Koningsplein 1  
7512 KZ Enschede  
Email n.oliveira@mst.nl

# Morfine intrathecaal bij sectio caesarea

N.P. Monteiro de Oliveira <sup>1</sup>

Geachte lezer,

Perioperatieve pijnbestrijding is een belangrijke pijler van ons vakgebied. Geen pijn te hebben na een operatie staat hoog op de wensenlijst van patiënten. Voortdurend zijn wetenschappelijke beroepsorganisaties zoals de NVA dus op zoek naar verbetering van de zorg en het comfort voor patiënten. Recent kwam een nieuwe aanbeveling om de pijnstilling bij een sectio caesarea verder te optimaliseren door morfine aan de spinaalanesthesie toe te voegen. Daarmee komt opnieuw een discussie aan de oppervlakte die al langer speelt binnen de anesthesiologische wereld. Is toevoeging van morfine aan spinaalanesthesie beter, en vooral, is het veilig? Drs. Sperna Weiland en Drs. Van Velzen zullen in hun stukken de voor- en nadelen van intrathecale toediening van morfine bij sectio caesarea en spinaalanesthesie belichten. Drs. Sperna Weiland zal proberen u te overtuigen dat morfine niet alleen een verbetering van de pijnbestrijding voor patiënten na sectio betekent, en in heel veel landen al langer standaard is, maar ook dat het gevaar van ernstige complicaties van morfine intrathecaal bij een sectio kleiner lijkt te zijn dan veelal gevreesd. Drs. Van Velzen zal kritisch bekijken hoe data over deze veiligheid tot stand kwam en proberen te onderbouwen dat een mogelijke toegevoegde waarde niet opweegt tegen de risico's. Verder zal zij laten zien wat in de VS de eisen zijn om complicaties door intrathecale opiaten te vermijden.

Na het lezen van het stuk zal u in staat zijn om een onderbouwde mening te kunnen vormen over:

- a) In hoeverre morfine intrathecaal van toegevoegde waarde is bij de pijnbestrijding rondom een sectio
- b) In hoeverre de intrathecale toediening van morfine veilig is en
- c) In hoeverre het omzetten van de aanbeveling door de NVA voor uw praktijk en voor de achtergrond van uw lokale situatie, te realiseren is, gezien de eisen rondom veiligheid steeds scherper worden

Ik wens u veel plezier bij het lezen van de stukken en een interessante discussie binnen uw vakgroep rondom dit onderwerp.

*N.P. Monteiro de Oliveira*

# PRO: Morfine intrathecaal bij sectio caesarea

1 AIOS en artsonderzoeker

CONTACTINFORMATIE  
Academisch Medisch Centrum AMC  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Email n.h.spernaweiland@amc.uva.nl

N.H. Sperna Weiland <sup>1</sup>

**H**et percentage zwangeren dat middels een sectio caesarea bevalt verdubbelde in de periode 1990 tot 2007 tot meer dan 15% en stijgt naar verwachting de komende jaren verder. Jaarlijks vinden in Nederland bijna dertigduizend sectio's plaats. Als anesthesietechniek bij sectio caesarea wordt wereldwijd primair gekozen voor spinaalanesthesie omdat het geassocieerd is met betere uitkomsten voor moeder en kind. In scherp contrast met deze wijdverbreide consensus over de anesthesietechniek staat de diversiteit aan protocollen voor postoperatieve pijnstilling na een sectio. Gelet op de relatief hoge incidentie van chronische pijnklachten na een sectio in vergelijking met een vaginale partus is pijnstilling in de eerste fase na de sectio extra belangrijk [1, 2]. In dit betoog zal ik laten zien dat toevoegen van een lage dosis (< 300 microgram) morfine tijdens de spinale anesthesie superieure pijnstilling geeft, wereldwijd een veelgebruikte techniek is en het risico op ademdepressie niet verhoogt ten opzichte van systemisch toegediende opioïden. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat intrathecale toediening van morfine de incidentie van chronische pijnklachten kan verminderen. Tenslotte zou het makkelijk te implementeren zijn en kan het zonder gevaar worden toegepast naast borstvoeding.

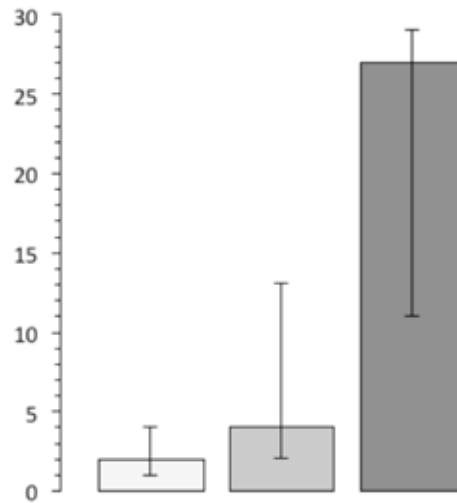
Opioidreceptoren in de lamina gelatinosa van de dorsale achterhoorn van het ruggenmerg zijn betrokken bij de modulatie van pijnsignalen vanuit het perifere naar het centrale zenuwstelsel. De toevoeging van opioïden aan lokaal anesthetica bij spinaalanesthesie is rationeel, omdat de toedieningsweg (de liquor) direct bij de effectlokatie (de  $\mu$ -receptoren) is. Er is slechts één gerandomiseerde clinical trial (RCT) waarin verschillende spinaal toegediende opioïden bij sectio's met elkaar



worden vergeleken. Deze dubbelblinde studie randomiseerde 116 a-terme zwangeren in vier groepen. Allen kregen spinaalanesthesie met bupivacaïne waaraan afhankelijk van randomisatie fentanyl, morfine, beide middelen of een placebo werd toegevoegd [3]. Vervolgens werd bijgehouden hoe snel na de operatie patiënten om additionele pijnmedicatie vroegen. De gemiddelde effectieve analgesieduur was 3,6 uur in de placebogroep, 4,6 uur in de groep patiënten die fentanyl kregen toegediend, en 20 uur in de groep die morfine kreeg toegediend. De langere effectieve werkingsduur kan worden verklaard door de chemische eigenschappen van morfine:

de stof is minder lipofiel en zal dus langzamer in en uit het vetrijke ruggenmerg diffunderen met als gevolg een langere binding van het medicijn aan de  $\mu$ -receptor. Een andere studie vergeleek het toevoegen van morfine aan lokaal anesthetica met een placebo en vond een vergelijkbaar resultaat: in de placebogroep gebruikten patiënten de PCA-pomp viermaal zo vaak als de patiënten die morfine kregen toegediend [4]. Een meta-analyse van alle beschikbare studies over opioïden intrathecaal bij sectiopatiënten inclueerde in totaal 739 patiënten waarvan 485 een opioïd kregen toegediend en 254 een placebo [5]. Intraoperatief had 96% van de patiënten die een opioïd

kregen adequate pijnstilling tegenover 76% in de placebogroep, er waren geen verschillen tussen de verschillende opioïden. Postoperatief was de mediane effectieve analgesieduur 2 uren voor een spinaalanesthesie met alleen lokaalanesthetica, 4 uren voor een spinaal met lokaalanesthetica en fentanyl en 27 uren bij de patiënten die een lokaal anestheticum en morfine kregen toegediend (zie Figuur 1). Chronische pijn na een sectio komt vaker voor dan na een vaginale partus [1, 2]. Er zijn aanwijzingen dat morfine intratheaal een rol kan spelen bij het voorkomen van chronische pijnklachten. Een recent observationeel enquêteonderzoek onder sectio patiënten toonde in de multivariate regressie-analyse aan dat er slechts twee factoren voorspellend waren voor het krijgen van chronische postoperatieve pijnklachten: een laag lichaamsgewicht en het *niet* toegediend krijgen van morfine intratheaal [6]. De auteurs berekenden een adjusted odds ratio van 0.42 voor het krijgen van chronische pijnklachten na het geven van morfine intratheaal bij een sectio. Naast de onderzoeken specifiek bij sectiopatiënten zijn er ook in de algemeen chirurgische populatie studies verricht. In een meta-analyse van Pöpping en collega's [7] met in totaal 3.338 patiënten waarvan bijna tweeduizend intratheciale opioïden hadden gehad, verlengde fentanyl de effectieve analgesieduur van spinaalanesthesie met krap 2 uren terwijl morfine een verlenging van ruim 8 uren gaf. Bovenstaande onderzoeken hebben ertoe geleid dat in de vigerende richtlijn postoperatieve pijnbestrijding van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) staat dat "de effectiviteit van morfine intratheaal niet ter discussie staat" en "dat er op indicatie, voor de intratheciale toediening van zeer lage doses morfine (<0,3 mg) een plaats is in de postoperatieve pijnbehandeling". Ook in landen om ons heen wordt intratheaal morfine op grote schaal toegepast. In de NICE-guideline staat "Women should be offered diamorphine intrathecally [...] after a Cesarean Section". De Duitse richtlijn schrijft "Intratheciale Gabe von 0,1 mg Morphin führt im Gegensatz zu Fentanyl und Sufentanil zu einer deutlichen und anhaltenden



Figuur 1: Effectieve mediane analgesieduur in uren van een spinaal met alleen een lokaalanestheticum (□), een spinaal met een lokaalanestheticum en fentanyl (■) en een spinaal met een lokaalanestheticum en morfine (■). Data afkomstig uit een meta-analyse van 15 beschikbare gerandomiseerde studies bij sectiopatiënten (n = 816) [5]. Balkjes geven de absolute totale spreiding van de data weer.

*Schmerzreduktion*". Een onderzoek in de Verenigde Staten, een land waar jaarlijks zo'n 1,3 miljoen sectio's plaatsvinden, toonde dat anesthesiologen voor een electieve sectio in 79% van de gevallen gebruik maakten van morfine intratheaal [8].

De terughoudendheid met morfine intratheaal in Nederland heeft vooral te maken met de angst voor bijwerkingen waarmee voornamelijk opioïdgeïnduceerde ademdepressie wordt bedoeld. Het hydrofiele morfine blijft langer in de liquor aanwezig dan fentanyl of sufentanil en zou daarom ook 'met de liquorcirculatie mee' naar rostraal kunnen worden getransporteerd en daar binden aan opioïdreceptoren in de ademhalingscentra van de hersenstam. Deze rostrale redistributie en ook de liquorcirculatie hebben slechts een zeer marginale wetenschappelijke basis in proefdieronderzoek en zijn niet onomstotelijk bij mensen aangetoond. Daarentegen is ook de veiligheid van morfine intratheaal bij sectio's niet in grote gerandomiseerde studies onderzocht. Een meta-analyse van gerandomiseerde studies in de algemene chirurgische populatie waarbij in totaal 582 patiënten werden geïncludeerd toonde in 1% van de patiënten een ademdepressie in

de morfine intratheciale groep en 2% van de patiënten die een PCA-pomp met morfine kregen [9]. Bij een dosis morfine onder 300 microgram was er evenwel geen significant verschil tussen de groepen en geen verhoogde incidentie van respiratoire depressie als gevolg van morfine intratheaal. Ademdepressie werd in de verschillende studies gedefinieerd als ademfrequentie onder respectievelijk 12, 10 of 8 teugen per minuut. In een viertal kleine RCT's waarin morfine intratheaal werd vergeleken met systemisch toegediende morfine in sectiopatiënten werden in een totale groep van 160 patiënten geen gevallen van ademdepressie – gedefinieerd als bradypnoe al dan niet gecombineerd met desaturatie – gezien [4, 10-12]. Buiten de gerandomiseerde studies heeft het grootschalige gebruik van morfine intratheaal twee observationele cohortstudies bij een grote groep sectiopatiënten opgeleverd. In de eerste studie werd bij 1.652 patiënten 200 microgram morfine toegevoegd aan de spinaalanesthesie [13]. In dit cohort werd bij acht patiënten (0,5%) een bradypnoe onder 10 teugen per minuut of een saturatiedaling onder 85% waargenomen welke na extra monitoring en naloxontoeediening zonder ernstige gevolgen herstelde. Een

tweede studie behelste een groep van 1.915 sectiopatiënten die allen 150 microgram morfine intratheaal kregen toegediend [14]. In deze groep werd bij vijf patiënten (0.3%) een bradypnoe onder 10 teugen per minuut gevonden, tevens werd bij één patiënt (0.05%) een saturatie onder 95% gemeten welke ook geduid werd als respiratoire depressie ten gevolge van morfine intratheaal. Ook in deze studie waren er na extra monitoring geen blijvende gevolgen voor de betreffende patiënten. De incidentie van respiratoire depressie - gedefinieerd als bradypnoe - bij het gebruik van morfine intratheaal bij sectio varieert dus van 0.3 tot 1%. Deze incidentie verschilt niet van de incidentie van ademdepressie bij intraveneus toegediend morfine. Een meta-analyse van Cashman includeerde 6.922 patiënten met een PCA morfine intraveneus en vond een incidentie van 1.2% respiratoire depressie (bradypnoe), bij intramusculaire toediening van morfine werd in 1.590 patiënten een incidentie van 0.8% gerapporteerd [15]. Ernstige incidenten zoals overlijden of blijvende neurologische schade

met morfine intratheaal worden in de recente literatuur niet gerapporteerd.

De veiligheid van morfine intratheaal wordt onderstreept door een recent gepubliceerde analyse van alle in de Verenigde Staten ingediende schadeclaims tegen anesthesiologen gerelateerd aan opioïdgeïnduceerde respiratoire depressie postoperatief (closed claims analysis) [16]. In totaal waren er in twintig jaar 92 claims geassocieerd met postoperatief opioïdgebruik. Slechts vier claims waren gerelateerd aan morfine intratheaal en 49 aan morfine PCA pompen. Hierbij wordt helaas niet vermeld of deze claims sectiopatiënten betreffen, maar het is duidelijk dat deze getallen niet in verhouding staan met de ruim 20 miljoen sectio's die in dezelfde periode in de VS plaatsvonden en waarbij -zoals eerder vermeld- vaak gebruik werd gemaakt van morfine intratheaal.

Wanneer vrouwen gevraagd wordt welke bijwerkingen of complicaties van perioperatieve anesthesie rondom een sectio zij het meeste vrezen,

noemt 72% onvoldoende pijnstilling als eerste [17]. Andere bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en jeuk worden door slechts 10% van de vrouwen genoemd. Evenwel bestaat er terughoudendheid tot het gebruik van systemische opioïden bij vrouwen uit angst voor bijwerkingen bij het kind wanneer er borstvoeding gegeven wordt. Deze angst kan bij morfine intratheaal worden ontkracht, omdat de dosis dermate laag is dat niet gevreesd hoeft te worden voor neonatale bijwerkingen [18].

Concluderend lijkt het dat morfine intratheaal een waardevolle aanvulling is op het huidige arsenaal aan perioperatieve pijnstilling dat de anesthesioloog ter beschikking staat. Het wereldwijd, gebruik van morfine intratheaal onderstreept de tevredenheid bij zowel anesthesiologen als patiënten met deze techniek. Ernstige patiëntveiligheidsincidenten lijken niet of nauwelijks voor te komen en lijken bovendien gelijk in aantal te zijn aan systemisch toegediende opioïden.

#### REFERENTIES

- De Brito Cançado T.O., Omais M., Ashmawi H.A., Torres M.L.A. Chronic pain after cesarean section. Influence of nesthetic/surgical technique and postoperative analgesia. *Rev Bras Anesthesiol Elsevier*; 2012; 62: 762-74.
- Li W.-Y., Liabsuetrakul T., Stray-Pedersen B., Li Y.-J., Guo L.-J., Qin W.-Z. The effects of mode of delivery and time since birth on chronic pelvic pain and health-related quality of life. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 139-42.
- Sibilla C., Albertazz P., Zatelli R., Martinello R. Perioperative analgesia for caesarean section: comparison of intrathecal morphine and fentanyl alone or in combination. *Int J Obs Anesth* 1997; 6: 43-8.
- Chung C.J., Kim J.S., Park H.S., Chin Y.J. The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine, and their combination for post-cesarean section analgesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 341-6.
- Dahl J.B., Jeppesen I.S., Jørgensen H., Wettterslev J., Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; 91: 1919-27.
- Moriyama K., Ohashi Y., Motoyasu A., Ando T., Moriyama K., Yorozu T. Intrathecal Administration of Morphine Decreases Persistent Pain after Cesarean Section: A Prospective Observational Study. *PLoS One* 2016; 11.
- Pöpping D.M., Elia N., Marret E., Wenk M., Tramèr M.R. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2012; 153: 784-93.
- Aiono-Le Tagaloa L., Butwick A.J., Carvalho B. A survey of perioperative and postoperative anesthetic practices for cesarean delivery. *Anesthesiol Res Pract* 2009; 2009: 510642.
- Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. *Anaesthesia* 2009; 64: 643-51.
- Abboud T.K., Dror A., Mosaad P. et al. Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1988; 67: 137-43.
- Abouleish E., Rawal N., Fallon K., Hernandez D. Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1988; 67: 370-4.
- Abouleish E., Rawal N., Tobon-Randall B. et al. A clinical and laboratory study to compare the addition of 0.2 mg of morphine, 0.2 mg of epinephrine, or their combination to hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in cesarean section. *Anesth Analg* 1993; 77: 457-62.
- Abouleish E., Rawal N., Rashad M.N. The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: a prospective study of 856 cases. *Reg Anesth* 1991; 16: 137-40.
- Kato R., Shimamoto H., Terui K., Yokota K., Miyao H. Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008; 22: 112-6.
- Cashman J.N., Dolin S.J. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004; 93: 212-23.
- Lee L.A., Caplan R.A., Stephens L.S. et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2015; 122: 659-65.
- Carvalho B., Cohen S.E., Lipman S.S., Fuller A., Mathusamy A.D., Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005; 101: 1182-7.
- Oberlander T.F., Robeson P., Ward V. et al. Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *J Hum Lact* 2000; 16: 137-42.

# CON: Morfine intrathecaal bij sectio caesarea

L.W. van Velzen <sup>1</sup>

W ellicht draagt het intrathecaal toedienen van morfine bij vrouwen die een sectio caesarea ondergaan bij aan de postoperatieve pijnstilling. De vraag is alleen tegen welke prijs. Er zijn veel studies naar het langdurig pijnstillend effect van intrathecale morfine. Hierbij wordt meestal geschreven over pruritus en emesis als veel voorkomende bijwerkingen (RR 1,8 voor pruritus, RR 3,1 voor emesis) [1]. Het zijn echter de zeldzaam voorkomende, late respiratoire complicaties waar men op bedacht moet zijn. Is deze vorm van pijnstilling wel goed uit te voeren in de Nederlandse praktijk? Wanneer de richtlijn van de American Society of Anesthesiologists gevolgd wordt, moeten patiënten namelijk gedurende 24 uur na het toedienen van morfine intrathecaal veelvuldig gecontroleerd worden op ademhalingsdepressies [2]. Of dit wenselijk en haalbaar is op een drukke kraamafdeling is de vraag. Brengt een dergelijk beleid niet onnodige risico's met zich mee, terwijl er andere en veiligere pijnstillende methoden beschikbaar zijn? De angst voor late respiratoire complicaties na het toedienen van intrathecale morfine is reëel. Vanaf 1979 is hier veel over gepubliceerd. De gekozen dosering van de morfine was vroeger veel hoger dan in recentere studies, waardoor ook de incidentie van complicaties hoger lag en bij kleinere cohorten al aan het licht kwam [3-5]. Wanneer een hydrofiële stof zoals morfine in de liquor wordt toegediend kan deze langdurig circuleren alvorens het zich bindt aan de  $\mu$ -receptor in de substantia gelatinosa van het rugmerg. Daarbij kan de morfine zich rostraal verplaatsen, direct binden aan

opioïde receptoren in de hersenstam en een ademhalingsdepressie veroorzaken [6, 7]. De bijwerkingen van morfine kunnen dus onvoorspelbaar zijn en op een onverwacht moment optreden. Lipofiele opioïden kunnen zich ook rostraal verplaatsen en respiratoire bijwerkingen veroorzaken. Het tijdstip waarop dit bij dergelijke opioïden gebeurt is echter snel na toediening en dus voorspelbaar en in een bewaakte setting [6, 7]. De farmacokinetiek van verschillende opioïden is met elkaar vergeleken in een proefdierstudie in varkens. Hierbij werden 4 verschillende opioïden lumbaal toegediend en op verschillende niveaus werd de concentratie van de opioïden in de liquor van het betreffende varken met elkaar vergeleken. Morfine verplaatste zich daarbij het meest rostraal en behield de hoogste concentratie in de liquor [8]. Maar wat is nu de klinische impact van het intrathecaal toedienen van morfine in lage doseringen en bij een relatief gezonde populatie. Betrouwbare studies naar respiratoire complicaties zijn schaars. Er zijn veel dosis-effect studies gepubliceerd die kijken naar het pijnstillend effect en veelvoorkomende bijwerkingen. Echter zijn bijna al deze studies onderpowered voor respiratoire complicaties. Tevens is het optreden van respiratoire complicaties meestal te kort of insufficiënt onderzocht. Door minder dan een 24 uren follow up te doen naar de respiratie of te infrequent de ademhaling te observeren. Een meta-analyse die dergelijke studies gebruikt [1] kan daarmee dus niet veilig worden gebruikt als vrijwaring voor het gebruik van intrathecale morfine. Er zijn een tweetal studies gepubliceerd waarbij het cohort wel groot

genoeg was om conclusies te kunnen trekken over respiratoire complicaties. In een onderzoek uit 1991 zijn 856 patiënten geïncludeerd [9]. Zij werden allen gedurende 24 uur geobserveerd met een continue pulsoxymeter. Daarnaast werd ieder uur de ademhalingsfrequentie geteld. In deze studie werd bij 0,9 % van de patiënten een respiratoire complicatie geregistreerd na het toedienen van 0,2 mg morfine intrathecaal. Respiratoire complicaties werden daarin gedefinieerd als een zuurstof saturatie daling tot onder 85% zonder zuurstoftherapie, of als een ademhalingsfrequentie van minder dan 10 keer per minuut. Het opvallende aan de uitkomsten van deze studie is dat de gemiddelde perifere zuurstof saturatie na 16 uur een daling doormaakt terwijl de gemiddelde ademhalingsfrequentie gelijk blijft. Ook de 8 patiënten die een zuurstofdaling tot onder 85% hadden, hadden daarbij geen ademfrequentie onder de 10 per minuut. Dit plaatst een vraagteken bij de studies waarbij alleen het tellen van de ademhalingsfrequentie als monitoring van de respiratoire conditie is aangehouden. Een andere studie met een voldoende groot cohort is een retrospectieve studie waarbij middels dossier onderzoek werd gekeken naar gerapporteerde respiratoire incidenten [10]. Er werd gekeken naar meldingen van bradypneu, extra zuurstof suppletie en naloxon giften. Deze studie uit 2008 verzamelde gegevens van 1.915 patiënten over een tijdsbestek van 6 jaar, die allen 0,15 mg morfine intrathecaal hadden gekregen. De onderzoekers kwamen uit op een percentage van 0,3% respiratoire complicaties. Het retrospectieve karakter van deze studie laat veel ruimte over voor onder-

<sup>1</sup> AIOS en arts-onderzoeker

CONTACTINFORMATIE  
Academisch Medisch Centrum AMC  
L.W. van Velzen  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Email l.w.vanvelzen@amc.uva.nl



rapportage. Desondanks komt deze studie uit op gemiddeld één serieus incident per jaar en dat met de lage dosering morfine die tegenwoordig gepropageerd wordt.

Wellicht ligt het percentage respiratoire depressies na toedienen van intrathecale opioïden veel hoger dan gedacht en worden deze alleen niet goed gemeten en gerapporteerd. Bij een studie uit 2013 werden patiënten gedurende 24 uur gemonitord met niet alleen continue pulsoxymeter maar ook een transcutane kooldioxide meter [11]. Een cohort van 45 patiënten kreeg diamorfine en een cohort van 44 patiënten kreeg fentanyl intrathecaal toegediend. Bij deze manier van monitoring werd een percentage van 17,8% gevonden met een cruciale kooldioxide stijging na het toedienen van intrathecale diamorfine. En in de

fentanyl groep was dit bij 6,8% het geval. Dit geeft aan dat niet alleen de gekozen dosering van opiaten, het soort opiaten maar ook de manier waarop wij onze patiënten monitoren invloed heeft op het gevonden percentage respiratoire depressies.

Wanneer je een groot genoeg cohort voor minstens 24 uur volgt en gebruik maakt van de juiste parameters kun je alleen tot de conclusie komen dat late respiratoire complicaties een feit zijn. Ook bij een jonge populatie en ook bij lage doseringen morfine. De precieze percentages lopen uit een afhankelijk van de toegediende dosis en van de gekozen observatietechniek. Willen wij deze techniek dus veilig toepassen in onze praktijk dan zullen wij onze patiënten adequaat en gedurende 24 uur moeten observeren, zoals ook in de richtlijnen wordt voorgeschreven.

Echter ik zou nog verder willen gaan en bepleiten dat de juiste observatietechniek minimaal een continue pulsoxymeter moet zijn.

Dan rijst de vraag of dit een haalbare doelstelling is in de verloskundige zorg. Is het pijnstillend effect van intrathecale morfine dermate goed, om een verlengde PACU opname of continue monitoring op een verpleegafdeling die hier niet voor is uitgerust, te verdedigen? Nog los van het verhoogde risico op pruritus en emesis. Mijns inziens is dit ongeschikt voor de meeste Nederlandse praktijken. De veiligheid van onze patiënten is een van de belangrijkste pijlers van de anesthesiologie en zolang die niet gewaarborgd kan worden, zullen alternatieve pijnstillende methoden de voorkeur moeten hebben.

#### REFERENTIES

- Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009; 64:643-51.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker T.T., Burton A.W. et al. Practice guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration. *Anesthesiology* 2009; 110:218-30.
- Glynn C.J., Mather L.E., Cousins M.J. et al. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet* 1979; 18: 356-7.
- Gjessing J., Tomlin P.J. Postoperative pain control with intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1981; 36:268-76.
- Davies G.K., Tolhurst-Cleaver C.L., James T.L. Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anaesthesia* 1980; 35:1080-3
- Montandon G., Qin W., Liu H. et al. PreBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons mediate opioid-induced respiratory depression. *J Neurosci* 2011; 31: 1292-301
- DeBalli P., Breen T.W. Intrathecal opioids for combined spinal-epidural analgesia during labour. *CNS drugs* 2003; 17:889-904.
- Ummenhofer W.C., Arends R.H., Shen D.D. et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92:739-53.
- Abouleish E., Rawal N., Rashad M.N. The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: a prospective study of 856 cases. *Reg Anesth* 1991; 16:137-40.
- Kato R., Shimamoto H., Terui K. et al. Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008; 22:112-6.
- Dalchow S., Lubeigt O., Peters G. et al. Transcutaneous carbon dioxide levels and oxygen saturation following caesarean section performed under spinal anaesthesia with intrathecal opioids. *Int J of Obstet Anesth* 2013; 22:217-22.

- 1 MsC (epidemiologie), anesthesioloog, Maastricht Ziekenhuis, Rotterdam
- 2 MsC (epidemiologie), anesthesioloog-intensivist, Amphia Ziekenhuis, Breda

**CONTACTINFORMATIE**

Erasmus MC  
Dr. J.J.A.M. Labout  
's-Gravendijkwal 230  
3015 CE Rotterdam  
T +31 (0) 10 7040704

Voor beide auteurs geldt dat zij geen 'conflict of interest' hebben en geen financiële banden.

*Medische statistiek: evidence based medicine*

# Toekomstvisie en impact voor het anesthesiologisch onderzoek

**J.S.H.A. Koopman, Dr. <sup>1</sup>**

**J.A.M. Labout, Dr. <sup>2</sup>**

*Keywords:* benchmarking, big data, medische statistiek.

## Introductie

Dit is het zesde en voorlopig laatste deel van onze hand in een reeks columns over epidemiologie en medische statistiek. In de eerste vijf columns hebben wij onze kennis over een aantal basale zaken met betrekking tot epidemiologie en medische statistiek met u gedeeld. In deze laatste column willen we *onze* toekomstvisie met u delen. We zijn onze eerste column begonnen met de stelling dat er onder veel klinici weerstand heerst over statistiek en epidemiologie [1]. Dit komt deels omdat de epidemiologie en medische statistiek met de moderne technieken steeds complexer is geworden. Een voorbeeld hiervan is propensity score matching. Hierbij worden twee behandelgroepen in observationele studies vergelijkbaar gemaakt door ze door middel van gemeten variabele te matchen op een *kans* om een bepaalde behandeling te ondergaan. Het klinkt erg ingewikkeld en kan dus weerstand opwekken. De analyse en opzet van een gerandomiseerde studie (RCT) is relatief makkelijk te begrijpen, doordat de opzet van de studie (mits goed uitgevoerd) er voor zorgt dat er geen kans is op confounding. Dit verklaart misschien de voorkeur van veel klinici voor RCT's. Echter, niet alle vragen zijn op te lossen door een RCT uit te voeren. Wie van u wil deelnemen aan een placebo gecontroleerde studie over de effectiviteit van parachutes voor het voorkomen van schade door

een val / sprong van hoogte [2]? Ook als u het verschil in infectierisico bij het prikken van een epiduraal met of zonder steriele jas zou willen bestuderen, is een RCT minder geschikt. U moet dan zoveel patiënten includeren dat een RCT een inefficiënt studieontwerp is. Andere epidemiologische studies en statistische technieken zijn dus onontbeerlijk om sommige essentiële vragen uit de praktijk op te lossen.

## De toekomst

RCT's zullen een gouden standaard blijven voor veel vraagstellingen. Het is de gouden standaard voor onderzoek naar de effectiviteit van een bepaalde interventie met een frequente uitkomst of een groot effect. Echter, met de toenemende automatisering en digitale registratie van ziekenhuisdata en rekenkracht van computers zal epidemiologisch onderzoek in grote databases (big data) een steeds grotere rol gaan spelen. Sommige van deze databases worden samengesteld uit data die wordt geregistreerd tijdens het klinisch werk in de alledaagse praktijk. De data hierin is dus niet primair geregistreerd voor onderzoek en zal vaak 'opgewerkt' moeten worden om er onderzoek mee te kunnen doen. Een voorbeeld hiervan zijn de claim databases uit de Verenigde Staten. In deze databases staat informatie van verzekeringsmaatschappijen met betrekking tot grote claims die zij uit de medische

wereld hebben gehad vanwege bijwerkingen / fouten / etc. Een ander voorbeeld zijn databases met factureringsgegevens van zorgverzekeraars waarin meestal een aantal basale variabelen, zoals leeftijd, geslacht, operatie, anesthesietechniek, complicaties en ligduur, worden opgeslagen. Een Nederlands voorbeeld betreft de Integrated Primary Care Information (IPCI) database waarin de geanonimiseerde patiëntendata van meerdere Nederlandse huisartsen wordt opgeslagen [3]. Het grote voordeel van dit soort databases is dat de data al beschikbaar is. Deze data hoeft alleen op de verschillende locaties verzameld te worden en samengevoegd te worden tot één database. Dit samenvoegen is in de praktijk echter nog vaak lastig. Het grote nadeel van dit soort databases is dat ze, zoals gezegd, niet primair voor onderzoek bedoeld zijn en dus ook niet altijd alle variabelen registreren die van belang kunnen zijn. Het aantal confounders waarvoor gecorrigeerd kan worden kan dus beperkt zijn. Een ander soort database betreft grote onderzoeks-databases. Dit zijn databases die primair opgezet zijn om onderzoek mee te bedrijven. Voorbeelden hiervan zijn de Nederlandse Intensive Care Evaluatie (NICE) en Multicenter Peri-Operative Outcomes Group (MPOG) database [4, 5]. Het grote voordeel van deze databases is dat de data wel primair voor onderzoek geregistreerd wordt. Een nadeel is dat deze

data vaak op een gestandaardiseerde manier moet worden aangeleverd. Dit betekent extra werk voor het aanleverende centrum. Een ander nadeel is dat ook in deze databases niet alle variabelen die relevant zouden kunnen zijn geregistreerd worden. In de regel geldt dat hoe meer variabelen geregistreerd worden, hoe meer werk het kost om ze aan te leveren.

Met de laatst genoemde databases wordt in andere landen al veel onderzoek verricht. We verwachten in de nabije toekomst dit terug te gaan zien in de literatuur. Anesthesiologisch Nederland loopt in dit opzicht helaas achter. Alhoewel het tijd en moeite kost om dit soort databases op te zetten, zijn ze wel onontbeerlijk om sommige onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. Voorbeelden van vragen die waarschijnlijk alleen met dit soort databases opgelost kunnen worden zijn de invloed van hypotensie durante OK of anesthesietechnieken op de uitkomst van patiënten, de invloed van opiaten op uitkomsten na oncologische chirurgie en effecten van steriliteitsmaatregelen op infectierisico.

Naast onderzoek kunnen deze databases ook gebruikt worden voor benchmarking. Hierbij worden de resultaten van een ziekenhuis of zorgverlener vergeleken met anderen. U kan hierbij denken aan veel verschillende uitkomstmaten. Voor de anesthesiologie zou dat bijvoorbeeld postoperatieve pijn, misselijkheid (PONV), effectiviteit van blokken / neuraxiale blokades of het verschil in temperatuur van een patiënt bij aankomst op de recovery kunnen zijn. Door directe feedback over hoe u presteert ten opzichte van uw collegae kan de kwaliteit van de patiëntenzorg verbeterd worden. Wij zouden het bijvoorbeeld heel interessant vinden om te weten hoe vaak onze epiduralen falen in

vergelijking met onze (directe) collegae. Door inzichtelijk te krijgen wie van onze collegae het beste presteert, kunnen we gaan kijken naar kleine verschillen in techniek. Alhoewel wij als zorgverleners niet gewend zijn om zulke directe feedback te krijgen, zal dit in de toekomst realiteit worden.

Op deze manier zal er *naast* (patho-) fysiologie en Evidence Based Medicine ook Learning Based Medicine ontstaan. Dit kunnen we gaan gebruiken om medische besluitvorming op te baseren doordat blijkt dat iets wat een collega al doet beter is dan wat uzelf doet of vice versa.

In Nederland is er het Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) wat zich sterk maakt om de kwaliteit van zorg inzichtelijk te maken met betrouwbare vergelijkingen en analyses. DICA werkt samen met de internationale organisatie International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) [6, 7]. Zorgverzekeraars en overheid eisen in toenemende mate dat wij onze zorguitkomsten meten en publiekelijk inzichtelijk maken. Voorbeelden hiervan zijn de AD top 100 van ziekenhuizen en de Hospital Standardized Mortality Ratio (HSMR) [8, 9]. Er is veel (terechte) kritiek op de SHMR, maar het onderstreept wel de toegenomen interesse in benchmarking vanuit verschillende partijen. In zijn column in het medisch contact van juni 2016 wijst Gert van Dijk erop dat transparantie en benchmarking in de zorg echter ook kan leiden tot slechtere zorg als er wordt gemeten met verkeerde uitkomstmaten [10]. Als een instelling wordt afgerekend op sterftecijfers zullen ze beleid gaan sturen om de sterftecijfers omlaag te krijgen, wat niet vanzelfsprekend leidt tot een betere kwaliteit van zorg. Van Dijk legt dit uit met het "teach to the test" fenomeen: Een mens wil goed scoren op datgene waarop hij wordt afgere-

kend. Florence Nightingale stelde al in 1863 in haar 'Notes on Hospitals': ... *if the function of a hospital were to kill the sick, statistical comparison of this nature would be admissible* [11]. Door zelf onze zorguitkomsten te gaan definiëren, meten, bestuderen en benchmarking kunnen wij ervoor zorgen dat we zelf de kwaliteit van de door ons geleverde zorg bepalen en dit niet overlaten aan andere minder hiervoor gekwalificeerde instellingen zoals de overheid of de zorgverzekeraars. Op deze manier bepalen wij als zorgprofessionals wat onze zorguitkomsten zijn. Door dit in eigen hand te houden kunnen wij ook onze registratielast beperken. Niemand zit te wachten op nog meer registratie van zinloze zorguitkomsten waarvan we allemaal weten dat ze niet relevant of betrouwbaar zijn, maar wel verplicht. Daarom is het ons inziens onontbeerlijk dat de wetenschappelijke verenigingen dit proces in eigen hand nemen.

## Conclusie

In bovenstaande stuk hebben we geprobeerd u mee te nemen naar waar onze anesthesiologische zorg in de toekomst naar toe zou kunnen gaan. In de toekomst zullen we onderzoeksvragen kunnen gaan oplossen door gebruik te maken van big data. Daarnaast zullen wij de kwaliteit van onze zorg ook steeds meer onderling kunnen gaan vergelijken door benchmarking. Learning Based Medicine zal een plaats krijgen naast Evidence Based Medicine. Hierbij is een grote rol weggelegd voor de wetenschappelijke verenigingen zoals de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Om dit te onderstrepen zouden we willen afsluiten met de tekst: *If you do not know what you are doing and how well you are doing it, you have no right to be doing it at all. Professor Sir Bruce Keogh, NHS Medical Director* [12].

## REFERENTIES

1. Koopman J.S.H.A., Labout J.J.A.M., *Medische Statistiek: de basis. Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie*, 2015, MEI.
2. Smith, G.C. and Pell J.P. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 2003, 327(7429): p. 1459-61.
3. Informatica, M. *Integrated Primary Care Information Database*. 2016 [cited 2016 8]; Available from: [http://www.erasmusmc.nl/med\\_informatie-ca/research/555688/](http://www.erasmusmc.nl/med_informatie-ca/research/555688/).
4. MPOG. *Multicenter Perioperative Outcomes Group*. 2016 [cited 2016 8]; Available from: <https://www.mpogresearch.org/about-mpog>.
5. NICE. *Nederlandse Intensive Care Evaluatie*. 2016 [cited 2016 8]; Available from: <https://www.stichting-nice.nl/>.
6. DICA. *Dutch Institute for Clinical Auditing*. 2016 [cited 2016 8]; Available from: <https://dica.nl/>.
7. ICHOM. *International Consortium for Health Outcomes Measurement*. 2016 [cited 2016 8]; Available from: <http://www.ichom.org/>.
8. Algemeen Dagblad. 2016 [cited 2016 8]; Available from: <http://www.ad.nl/dossier-ad-ziekenhuistop100/bekijk-hier-de-ad-ziekenhuis-top-100-a373c95e/>.
9. HSMR. *Hospital Standardized Mortality Ratio*. 2016 [cited 2016 8]; Available from: <http://www.hsmr.nl/>.
10. Dijk van G. Transparantie niet altijd in belang patiënt. *Medisch Contact*, 2016, JUNI.
11. Nightingale F. *Notes on Hospitals*. 1863.
12. Murphy, P.J., Measuring and recording outcome. *Br J Anaesth*, 2012, 109(1): p. 92-8.