

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24168>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- <sup>18</sup> Werf-Messing B van der, Hop WCJ. Carcinoma of the urinary bladder (category T1NxMo) treated either by radium implant or by transurethral resection only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:299-303.
- <sup>19</sup> Werf-Messing B van der, Menon RS, Hop WCJ. Carcinoma of the urinary bladder category T3NxMo treated by the combination of radium implant and external irradiation: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:177-80.

- <sup>20</sup> Werf-Messing B van der, Menon RS, Hop WCJ. Cancer of the urinary bladder category T2, T3, (NxMo) treated by interstitial radium implant: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:481-5.
- <sup>21</sup> Williams GB, Trott PA, Bloom HJG. Carcinoma of the bladder treated by interstitial irradiation. *Br J Urol* 1981;53:221-4.

Aanvaard op 5 december 1995

## Casuïstische mededelingen

# *Intrathecale toediening van morfine en bupivacaïne ter behandeling van ernstige pijn bij chronische pancreatitis*

R. VERHEIJEN, R. SLAPPENDEL, J.B.M.J. JANSEN, B.J.P. CRUL EN R.T.M. VAN DONGEN

Chronische pancreatitis is een ernstige aandoening, die meestal wordt veroorzaakt door overmatig alcoholgebruik. Zeldzamere andere oorzaken zijn hyperlipidemie, hyperparathyreoïdie, traumata en nierinsufficiëntie. Niet zelden wordt er geen oorzaak voor de pancreatitis vastgesteld of komt pancreatitis familiair voor. Het klinische beloop van chronische pancreatitis wordt vaak gecompliceerd door pijn.

Wij beschrijven een patiënt bij wie de ernstige pijn ten gevolge van idiopathische chronische pancreatitis uiteindelijk alleen goed bestreden werd door intrathecale toediening van medicamenten.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 25-jarige man, meldde zich medio 1993 voor het eerst in ons ziekenhuis met een aanvalsgewijs optredende pijn in epigastrio. De pijn was plotseling ontstaan en er was geen verband met het moment van de maaltijd of inspanning. De pijn was stekend en borend van karakter en straalde uit naar de rug. De pijnklachten waren sinds 5 dagen aanwezig. Patiënt had de afgelopen 4 jaar 3 tot 4 maal per jaar een dergelijke pijnaanval doorgemaakt, waarbij hij adequate pijnbestrijding kreeg met capsules carbasalaatcalcium. Het laatste halfjaar was patiënt 15 kg afgevallen. Bij een in 1989 elders uitgevoerde gastroscopie waren geen afwijkingen aan het licht gekomen. De verdere tractus- en familieanamnese leverde geen bijzonderheden op. Patiënt gebruikte sporadisch alcohol en rookte 15 sigaretten per dag. Hij gebruikte bij aanmelding geen medicatie.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een niet-zieke jongeman gezien met een gewicht van 63 kg bij een lengte van 1,84 m. Bij palpatie gaf patiënt pijn aan in epigastrio. Het overige lichamenlijke onderzoek leverde geen bijzonderheden op, laboratoriumonderzoek evenmin; met name was de amylaseactiviteit in het serum en in de urine normaal en verder was er geen steatorroe of hyperglykemie.

### SAMENVATTING

Bij een 25-jarige man met idiopathische chronische pancreatitis konden ernstige pijnklachten niet met medicamenteuze therapie worden weggenomen. Ondanks achtereenvolgens subtotale pancreasresectie, interpleurale toediening van bupivacaïne, epidurale toediening van bupivacaïne en thoracoscopische sympathectomie werd geen adequate pijnverlichting bereikt. Uiteindelijk reageerde patiënt goed op intrathecale toediening van morfine en bupivacaïne via een extern radiotelemetrisch controleerbaar infusiesysteem, waarbij een subcutane pomp werd geïmplanteerd. Met deze pomp was patiënt volledig mobiel. Intrathecale toediening van morfine en bupivacaïne door een geïmplanteerde pomp is mogelijk een nieuwe techniek voor de behandeling van ernstige pijn bij chronische pancreatitis.

Een buikoverzichtsfoto toonde diffuus verspreid over het pancreas verkalkingen. Op de CT-scan werd dit bevestigd; in de staart van het pancreas vielen kleine hypodense cysteuze veranderingen op, die pasten bij microcysten dan wel bij gedilateerde zijgangen. De kop van het pancreas was niet vergroot. Bij endoscopisch onderzoek werden bij maag, pylorus, duodenum en oesofagus geen afwijkingen gevonden. Bij endoscopische retrograde cholangiopancreatografie werden een licht onregelmatige, niet verwijde ductus pancreaticus en een normale ductus choledochus gezien.

Patiënt werd opgenomen wegens ernstige pijn bij een chronische idiopathische pancreatitis. De pijnstilling werd aanvankelijk adequaat geregeld met morfine 40 mg 2 dd, met daarnaast zo nodig pethidine 100 mg i.m. Medio september 1993 werd patiënt opnieuw opgenomen in verband met toenemende pijnklachten en werd ons Pijnteam in consult gevraagd. Patiënt kreeg hierna een interpleurale katheter links en hierdoor werden dagelijks injecties gegeven van bupivacaïne 0,5% 30 ml (met epinefrine 1:200.000) 30 ml. Dit gaf een adequate pijnverlichting, maar nadat de katheter was verwijderd, kwam de pijn weer onveranderd terug. Na 2 weken werd een thoracale epidurale katheter geplaatst om een stabielere pijnstilling te bewerkstelligen via continue infusie met bupivacaïne. Toch was hierbij nog een dagelijkse intramusculaire toediening van pethidine 900 mg nodig.

Gezien de voornamelijk viscerale pijn werden nog een thoracoscopische sympathectomie en splanchnicotomie uitgevoerd.

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Pijnteam/Instituut voor Anesthesiologie: R. Verheijen, assistent-geneeskundige; R. Slappendel, dr. B.J.P. Crul en R.T.M. van Dongen, anesthesiologen.

Afd. Gastro-enterologie en Hepatologie: prof. dr. J.B.M.J. Jansen, internist-gastro-enteroloog.

Correspondentie-adres: R. Slappendel.

Deze hadden echter geen enkel effect op de pijnklachten. Een operatie volgens Whipple of een totale pancreatectomie met autotransplantatie werd voorgesteld, maar peroperatief bleken deze ingrepen technisch niet mogelijk te zijn. Uiteindelijk werd een subtotale pancreasresectie verricht. Eind 1993 werd patiënt ontslagen met pethidine 100 mg 4 dd i.m. en diclofenac 50 mg 4 dd.

Begin 1994 werd patiënt opnieuw opgenomen in verband met een recidief van ernstige pijnklachten. Echografie liet een ingekapselde vochtophoping zien rondom het pancreas. Na drainage bleek het om een abces te gaan. De pijnklachten verminderden hierop nauwelijks. Een maand later werd gestart met intrathecale toediening van morfine en bupivacaïne via een externe katheter.

Na 3 weken goede pijnstilling werd een computergestuurde pomp (Medtronic synchromed model 8615, Medtronic B.V., Eindhoven) geïmplanteerd, waarmee vervolgens de intrathecale toediening plaatsvond. Nadat patiënt in totaal 7 maanden was opgenomen geweest, werd hij in het voorjaar van 1994 ontslagen; de intrathecale toediening bestond toen uit morfine 8,8 mg/24 h en bupivacaïne 8,8 mg/24 h. Na 4 weken werd de maagsonde verwijderd en ging het eten weer normaal, zonder extra pijn. In de herfst van 1995 had patiënt nog steeds een goede pijnstilling, was hij 5 kg in gewicht aangekomen en had hij voor het eerst sinds lange tijd weer vrienden in het buitenland kunnen opzoeken. Ook had hij zijn werkzaamheden kunnen hervatten.

#### BESCHOUWING

Pijn bij chronische pancreatitis is een ernstige complicatie, die moeilijk te behandelen is. Ongeveer 75% van de patiënten met chronische pancreatitis heeft een aanvalsgewijze of continue knagende pijn diep links boven in de buik met uitstraling naar de rug. De pijn blijft vaak bestaan bij het voortschrijden van de ziekte, onafhankelijk van het optreden van pancreasinsufficiëntie.<sup>1</sup> De oorzaak van de pijn bij chronische pancreatitis is nog niet duidelijk. Sommigen menen dat de pijn veroorzaakt wordt door een toegenomen druk in pancreasductuli en -weefsel.<sup>2,3</sup>

Voor de behandeling van pijn bij chronische pancreatitis is in ons ziekenhuis een algoritme ontwikkeld (tabel). Wij geven eerst medicatie, meestal paracetamol,

vervolgens niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, gevolgd door morfinomimetica. Patiënten met persisterende pseudocysten of een gedilateerde ductus pancreaticus komen in aanmerking voor drainage, endoscopisch of chirurgisch. Pijnverlichting wordt hiermee bij 55 tot 70% van de patiënten bereikt.<sup>4,5</sup> Bij patiënten bij wie dit niet gebeurt, kan men een partiële resectie van de pancreaskop overwegen. Nociceptieve afferente vezels lopen van het pancreas naar het ganglion coeliacum en via de grote en kleine thoracale Nn. splanchnici naar de sympathische grensstreng om tenslotte via de spinale ganglia de achterhoorn van het ruggenmerg te bereiken. Daarnaast is er een somatische innervatie van het peritoneum parietale die via de Nn. phrenici en de onderste 6 intercostale en subcostale zenuwen het centrale zenuwstelsel bereikt.

Interpleurale toediening van lokaalanesthetica is een recente techniek die met succes is gebruikt voor pijnbehandeling bij chronische pancreatitis.<sup>6</sup> Van thoracoscopische denervatie van de Nn. splanchnici is het succes op lange termijn onbekend.

De klinische toepassing van spinale analgesie heeft sinds de publicaties van Wang et al. en van Behar et al. een snelle ontwikkeling doorgemaakt.<sup>7,8</sup> De meeste ervaring met langdurige toediening is opgedaan bij ernstige pijn ten gevolge van kanker. Tot de bijwerkingen van spinale toediening van opiaten worden jeuk, urineretentie en ademdepressie gerekend.

Het gebruik van een implanteerbare pomp verlaagt het risico op infectie bij toepassing van spinale analgesie. Verdere voordelen van een dergelijk systeem zijn er ten aanzien van de mobiliteit van de patiënt en de therapietrouw. Door gebruik te maken van een geconcentreerde oplossing bij onze patiënt was hervullen van de pomp slechts 1 maal in de 6 weken nodig. Van de door ons gebruikte subcutane implanteerbare pomp wordt met een percutane injectie het reservoir gevuld. De pomp is door middel van radiotelemetrie extern te programmeren (figuur). Onze patiënt was voor de andere toegepaste pijnbestrijdingstechnieken (onder andere chirurgie) in totaal gedurende bijna 1 jaar in het ziekenhuis opgenomen, waarbij hij langdurig op de intensive care verbleef.

Intrathecale toediening van farmaca is een reversibele

Opeenvolgende fasen in de behandeling van pijn bij chronische pancreatitis

#### 1. *medicamenteus*

analgetica: paracetamol; niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen; morfinomimetica  
pancreasenzym-suppletie

#### 2. *drainage van pseudocysten en gedilateerde pancreatische ductuli*

endoscopisch  
chirurgisch

#### 3. *chirurgie*

segmentale pancreasresectie  
Whipple-operatie

#### 4. *andere pijnbestrijdingstechnieken*

toediening van analgetica via een interpleurale katheter  
thoracale splanchnicotomie en sympathectomie  
intrathecale toediening van morfine/bupivacaïne (externe pomp)  
intrathecale toediening van morfine/bupivacaïne (implanteerbare pomp)



Door middel van radiotelemetrie wordt een subcutaan geïmplanteerde pomp, waarmee intrathecaal analgetica kunnen worden toegediend, extern geprogrammeerd en getest.

techniek, die veelbelovend lijkt voor de behandeling van ernstige pijn bij chronische pancreatitis. Het valt te overwegen eerst intratheaal morfine met bupivacaïne toe te dienen en vooralsnog af te zien van operatie. Momenteel gebeurt veelal het omgekeerde. In ieder geval zou spinale analgesie bij het mislukken van medicamenteuze en endoscopische therapie de derde fase kunnen worden in de behandeling van ernstige pijn bij chronische pancreatitis, vóór toepassing van chirurgie voor totale pancreatectomie.

#### CONCLUSIE

Intratheciale toediening van morfine en bupivacaïne via een geïmplanteerde, computergestuurde pomp is een nieuwe techniek voor de behandeling van ernstige pijn bij chronische pancreatitis. Gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek zal nodig zijn om vast te stellen of deze techniek een vaste plaats kan krijgen in de behandeling van ernstige pijn bij chronische pancreatitis.

#### ABSTRACT

*Treatment of severe pain in chronic pancreatitis with intrathecal administration of morphine and bupivacaine.* – A 25-year-old male with idiopathic chronic pancreatitis suffered from severe pain not reacting to medical therapy. Intractable pain persisted after the following procedures: subtotal resection of the pancreas, interpleural administration of bupivacaine, epidural administration of bupivacaine, and thoracoscopic sympathectomy.

Eventually, adequate pain relief was achieved with intrathecal administration of morphine and bupivacaine. An infusion pump, externally controlled by radiotelemetry, was implanted subcutaneously for intrathecal drug administration. With this pump the patient was fully ambulant. Intrathecal administration of morphine and bupivacaine through an implanted pump is a possible new technique for pain management in chronic pancreatitis.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-55.
- <sup>2</sup> Jalleh RP, Aslam M, Williamson RC. Pancreatic tissue and ductal pressures in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991;78:1235-7.
- <sup>3</sup> Ebbehøj N, Borly L, Madsen P, Svendsen LB. Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1986;1:556-8.
- <sup>4</sup> Kozarek RA, Patterson DJ, Ball TJ, Traverso LW. Endoscopic placement of pancreatic stents and drains in the management of pancreatitis. *Ann Surg* 1989;209:261-6.
- <sup>5</sup> Huijbregtse K, Schneider B, Vrij AA, Tytgat GN. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1988;34:9-15.
- <sup>6</sup> Reiestad F, McIlvaine WB, Kvalheim L, Haraldstad P, Pettersen B. Successful treatment of chronic pancreatitis pain with interpleural analgesia. *Can J Anaesth* 1989;36:713-6.
- <sup>7</sup> Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51.
- <sup>8</sup> Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979;i:527-9.

Aanvaard op 13 september 1995

#### Brieven aan de redactie

### Aciclovir vrij verkrijgbaar

A.C.M.KROES, J.A.J.W.KLUYTMANS, M.F.PEETERS EN W.J.M.SPAAN

In de drogisterij en zelfs via de televisie wordt sinds kort uitvoerig reclame gemaakt voor het antivirale middel aciclovir, dat als crème nu geheel vrij verkrijgbaar is. Het is een merkwaardige gewaarwording te constateren dat het belangrijkste antivirale middel van dit moment zonder enige beperking toegepast kan worden. Dit is namelijk geheel strijdig met de heersende opvatting dat effectieve antimicrobiële middelen zorgvuldig gebruikt dienen te worden om het risico van resistentievorming zoveel mogelijk tegen te gaan.

Resistentie van herpes-simplexvirus (HSV) tegen aciclovir is goed gedocumenteerd en niet zeldzaam bij chronische behandeling van immuniteitsgestoorde gastheren.<sup>1</sup> Deze resistente virussen kunnen leiden tot pneumonie, encefalitis, oesofagitis en mucocutane infecties.<sup>2</sup> Er zijn nog slechts weinig meldingen van klinisch relevante resistentie bij immunocompetente personen,<sup>3,4</sup> doch het kan niet worden uitgesloten dat grootschalig en chronisch gebruik van dit middel, zoals dat nu mogelijk wordt, zal leiden tot verbreiding van resistente virusstammen. Door chronische lokale behandeling van bijvoorbeeld herpes genitalis zonder enig medisch toezicht kunnen verschillende vormen van resistente virussen geselecteerd worden, waardoor overdracht naar een volgende gastheer als primo-infectie zich beperkt tot deze mutanten. Het is bekend dat sommige aciclovir-resistente HSV-stammen minder virulente eigenschappen hebben, doch naast de meest bekende vorm van resistentie die berust op deletie van thymidinekinase komen DNA-polymerasemutaties voor met onvoorspelbare eigen-

Academisch Ziekenhuis, afd. Virologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. Dr.A.C.M.Kroes, medisch microbioloog; prof.dr.W.J.M.Spaan, viroloog.

Ignatius Ziekenhuis, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Breda.

J.A.J.W.Kluytmans, medisch microbioloog.

St. Elisabeth Ziekenhuis, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Tilburg.

Dr.M.F.Peeters, medisch microbioloog.

Correspondentie-adres: dr.A.C.M.Kroes.