

Regional analgesi i mundhulen hos hund og kat

Del 2: Et systematisk review

DYRLÆGE KATHRINE HØJTE HASTRUP SVENDSEN¹, TANDLÆGE, PH.D.-STUDERENDE MORTEN DAHL², DYRLÆGE, PH.D. HANNE ELLEN KORTEGAARD¹, DYRLÆGE, PH.D. HELLE HARDING POULSEN¹ OG PROFESSOR MSO KIRURGI, DYRLÆGE, PH.D. THOMAS ERIKSEN¹

¹UNIVERSITETSHOSPITALET FOR FAMILIEDYR, INSTITUT FOR KLINISK VETERINÆR- OG HUSDYRVIDENSKAB, DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET

²KLINISK BIOKEMISK AFSNIT OG FORSKNINGSCENTER FOR ALDRING OG OSTEOPOROSE, DIAGNOSTISK OG MEDICINSK AFDELING, GLOSTRUP UNIVERSITETSHOSPITAL/DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET

Dette er den anden af to artikler om regional analgesi i mundhulen hos hund og kat. Denne del er en systematisk litteraturoversigt med henblik på at vurdere evidensgrundlaget inden for området. Del 1 blev bragt i DVT nr. 13/2014

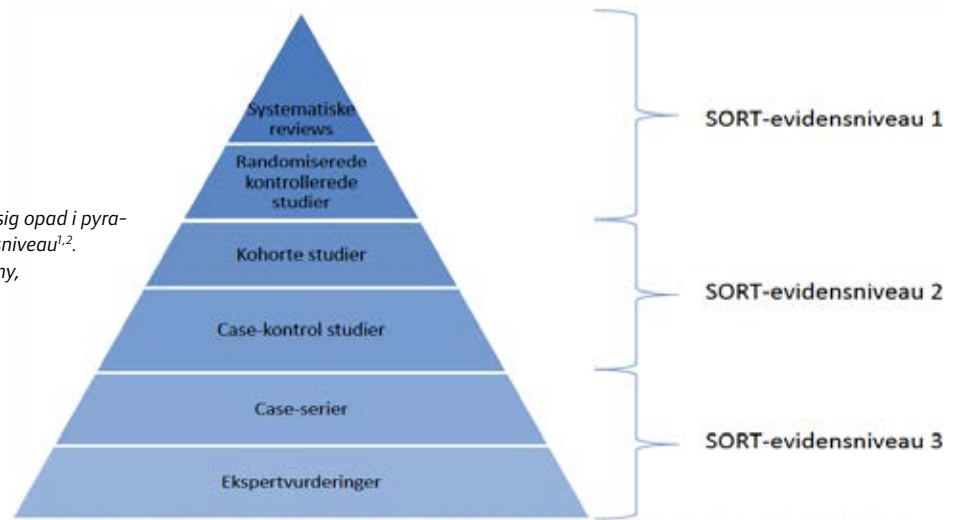


Evidensvurdering, herunder tildeling af evidensniveau, er en vurdering af studiers videnskabelige kvalitet. Evidenshierarkiet kan illustreres som en pyramide (figur 1), hvor evidensstyrken stiger, når man bevæger sig opad i pyramiden. Evidenspyramiden illustrerer også, at mængden af videnskabelig litteratur med høj evidens er langt mindre end mængden af litteratur med lav evidens. På toppen af pyramiden findes systematiske reviews, som er en del af den videnskabelige litteratur med højest evidens. Fælles for alle niveauer inklusiv systematiske reviews er, at evidensbedømmelsen baseres på vurderingen af bias-risici i studierne. Litteratur med lav evidens har ikke nødvendigvis ukorrekte resultater, men er forbundet med højere bias-risici^{1,2}.

Den tekniske anlæggelse af dentale nerveblokader (infraorbitalis-, maxillaris-, mentalis- og alveolaris inferior blok) hos hund og kat, er velbeskrevet³. Regional analgesi benyttes helt rutinemæssigt i forbindelse med tandbehandlinger hos mennesker. Lokal analgesi som supplement ved andre kirurgiske indgreb under universel anæstesi har vist tydelig effekt i eksperimentelle studier⁴, og der er empirisk evidens, der også tyder på effekt ved klinisk brug af regional analgesi i mundhulen hos hund og kat^{5,6,7}.

Denne litteraturoversigt er bygget op som et systematisk review baseret på Cochrane's guidelines for udarbejdelse af et systematisk review⁸.

Formålet er at vurdere, om regional analgesi, i form af de fire ovennævnte dentale nerveblokader, har supplerende analgetisk effekt ved tandbehandlinger under universel anæstesi.



Figur 1. Evidenspyramide. Når man bevæger sig opad i pyramiden, stiger den kliniske relevans og evidensniveau^{1,2}. SORT: Strength of Recommendation Taxonomy,

Metoder

Søgestrategi

I løbet af november 2014 (sidste gang d. 10. november 2014) blev der udført elektroniske litteratursøgninger i følgende databaser: Pubmed, AGRICOLA, AGRIS, BIOSIS Previews, CAB Abstracts, Food Science and Technology Abstracts, Inspec Archive – Science Abstracts, International Pharmaceutical, MEDLINE, Zoological Record og Embase. Kun studier publiceret på engelsk blev inkluderet. Tabel 1 viser de anvendte søgetermer og kombinationerne af disse.

Selektionsproces

Søgeresultaterne blev først titelscreenet, hvormed publikationer uden for emnet blev frasorteret. Enhver titel med tvivl om relevans blev ikke ekskluderet, men inddraget for yderligere abstrakt-screening. Der blev foretaget abstrakt- eller fuldttekstlæsning på de udvalgte publikationer, for til sidst kun at inkludere publikationer inden for egnethedskriterierne (tabel 2). Ud over lit-

teratursøgninger i ovennævnte databaser blev referencelisterne til de inkluderede publikationer screenet for supplerende relevante studier.

Med henblik på at minimere bias blev ekspertvurderinger, oversigtsartikler og kasuistikker ekskluderet. Studier med andre forsøgsmæssige interventioner end de fire udvalgte nerveblokader (infraorbitalis-, maxillaris-, mentalis- og alveolaris inferior blok), som fx periodontale ligament-injektioner, blev ligeledes ekskluderet.

Vurdering af bias-risici

Vurdering af bias-risici for de randomiserede kliniske studier blev udført i henhold til Cochrane's guidelines⁸, mens vurderingen for de ikke-randomiserede studier blev udført i henhold til MINORS metodologiske indeks for non-randomiserede studier⁹.

Rekommandationsklassifikation

De inkluderede studier, inklusiv deskriptive studier, fik tildelt evidensniveau i henhold til SORT (Strength of Recommendation Taxonomy)¹.

SORT arbejder med tre evidensniveauer for individuelle studier (niveau 1-3). Rekommandationer eller kliniske retningslinjer inddeles i SORT i tre niveauer (A-C) afhængigt af evidensstyrken af de studier, rekommandationerne er baseret på (tabel 3). Jo højere grad af evidensniveau og ensartethed (konsistens), der er på tværs af studierne, jo højere styrke vil rekommandationen have¹.

Dataekstraktion

Der blev foretaget dataekstraktion fra hvert af de inkluderede studier. Følgende data blev ekstraheret: Studiedesign, studiepopulation (dyreart, størrelse), universel anæstesi (med eller uden en analgetisk præmedicinering), dentale nerveblokader (valg af farmaka, valg af nerveblokada – kun infraorbitalis-, maxillaris-, mentalis- eller alveolaris inferior blok blev medtaget) og effekt mål (analgetisk effekt vurderet ud fra klinisk effekt og anæstesibesparende effekt).

Tabel 1. De anvendte søgetermer blev kombinerede, så minimum et ord fra hver linje blev inkluderet.

Dog* OR Cat*
AND
Mepivacain OR *Lidocain* OR Xylocain* OR *Bupivacain* OR *Procain* OR Articain* OR Carticain*
AND
Nerve block* OR Local an?sthe* OR Regional an?ia*
AND
Dental* OR Dentistry* OR Dentition* OR Mandib* OR Maxil* OR Oral* OR Tooth* OR Teeth*

Tabel 2. Egnethedskriterier.

Studiedesign	Systematiske reviews, randomiserede kontrollerede studier, kohorte studier, case-kontrol studier og case-serier
Testpopulation	Hunde eller katte
Intervention	Dentale nerveblokader: Maxillaris, infraorbitalis, alveolaris inferior eller mentalis
Effekt mål	Analgetisk effekt: Klinisk effekt og anæstesibesparende effekt

Resultater

Søgeresultater

På baggrund af søgestrategien blev seks studier inkluderet i denne litteraturoversigt^{10,11,12,13,14,15}. Selektionsprocessen i forbindelse med udvælgelse af studier er skitseret i figur 2, mens karakteristika for de inkluderede studier er sammenfattet i tabel 4.

Evidensbedømmelse og dataekstraktion

På baggrund af studiedesign og bias-risici blev to af de inkluderede studier^{10,11}

bedømt til SORT-evidensniveau 2, mens de fire andre studier^{12,13,14,15} blev bedømt til SORT-evidensniveau 3. Sammenligning af de ekstraherede resultater fra studierne fremgår af tabel 5.

Diskussion

I de analyserede studier blev der påvist mange bias-risici og lav evidensstyrke. Optimalt set burde alle studierne være randomiserede og dobbeltblindede (fx skulle kontrolgrupper have fået lagt dentale nerveblokader med injektion af NaCl).

Studierne burde derudover være mere ensartede (konsistente) og med velbeskrevne sammenlignelige data, for at analyser på tværs af studierne kunne blive udført.

På baggrund af dette systematiske review kan man højst komme med en B-rekommandation. Man skal være bevidst om, at en B-rekommandation er baseret på inkonsistent evidens eller patientbaseret evidens af begrænset kvalitet (jævnfør tabel 3)¹. Dvs. at de anbefalinger, der kan udarbejdes for regional analgesi i mundhulen hos hund og kat, ikke er baseret på objektiv stærk ensartet evidens, men på ekspertvurderinger og inkonsistente studier³. I takt med at der kommer bedre studier inden for området, bør anbefalingerne blive justeret.

Klinisk effekt

I alt blev fem studier fundet egnede til at vurdere en mulig klinisk analgetisk effekt af regional analgesi hos hunde og katte. Der blev brugt forskellige parametre til bedømmelse af effektmål såsom ikke-validerede smertescoringsprotokoller og muskelbevægelser.

Gross et al^{12,14} anvendte i sine to studier REMP (Refleksmedieret muskelaktionspotentialer) som en parameter for nociception. Desværre er ikke alle resultater publiceret og heller ingen statistiske undersøgelser, hvilket er forbundet med store bias-risici. At der ikke blev registreret smerte efter 10 minutter for fire ud af otte katte, og at der sås delvis desensibilisering for de resterende fire katte, tyder på en analgetisk effekt af de dentale nerveblokader. Måske kan en del af den manglende effekt tilskrives valg af lokalanalgetika (chloroprocain, som er meget korttidsvirkende). Chloroprocain er ikke det samme farmakum som procain – sidstnævnte er på nuværende tidspunkt det eneste lokalbedøvende middel, der er godkendt til dyr i Danmark.

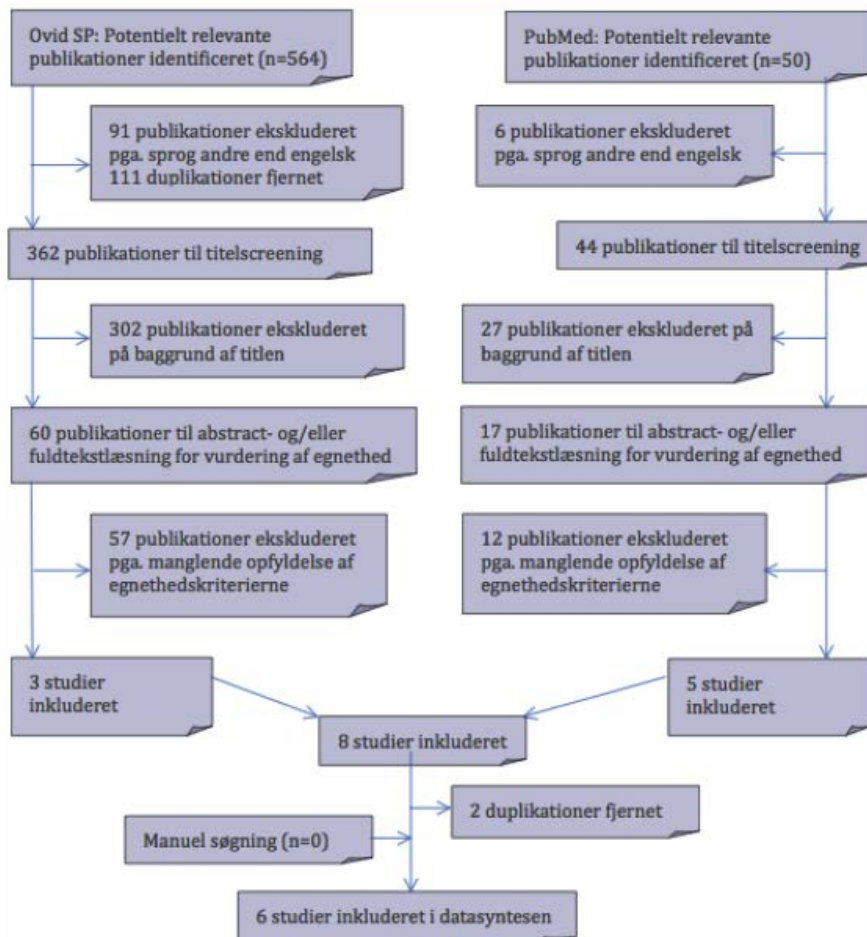
Snyder et Snyder¹⁵ kritiserer REMP som parameter for nociception, da de finder det tvivlsomt, at der er tale om blokeret smertesensibilisering frem for blokeret motorrespons. Derudover vurderer de, at patientens anæstesi-niveau er afgørende for, om REMP kan komme til udtryk.

Krug et al¹³ kunne ikke påvise en god analgetisk effekt, ligesom resultaterne fra

Tabel 3. Rekommandationsklassifikation ud fra SORT (Strengths of Recommendation Taxonomy)¹.

Rekommandationsklassifikation	Definition
A	Rekommandation baseret på god konsistens mellem studier og patientorienteret evidens af god kvalitet (dvs. SORT-evidensniveau 1).
B	Rekommandation baseret på inkonsistens mellem studier eller patientorienteret evidens af begrænset kvalitet (dvs. SORT-evidensniveau 2).
C	Rekommandation baseret på bl.a. sygdomsorienteret evidens, ekspertvurderinger og case-serier (dvs. SORT-evidensniveau 3).

Figur 2. Flowdiagram over søgestrategien.



Tabel 4. Karakteristika for de inkluderede studier (HR: Hjerterefrekvens, MAC: Minimum alveolære koncentration, REMP: Refleksmedieret muskelaktionspotentiale, RR: Respirationsfrekvens, SAP: Systolisk arterielt blodtryk, UMPS: University of Melbourne Pain Score, VAS: Visual analog pain scale).

Artikel	Studiedesign + testpopulation	Universel anæstesi	Nerveblokader + analgetika	Analgetisk effektmål
Rauwer ¹⁰	Prospektivt randomiseret dobbeltblindet klinisk studie. 45 hunde (15 hunde i hver testgruppe)	Medetomidin + propofol + isofluran.	Maxillaris / alveolaris inferior. Bupivakain.	Klinisk effekt: VAS, UMPS, plasmaglukose og serumkortisol.
Aguiar ¹¹	Prospektivt randomiseret klinisk studie. 29 katte (15 test, 14 kontrol)	Buprenorfin + medetomidin + acepromazin + alfaxalon + isofluran.	Maxillaris / alveolaris inferior. Lidokain og bupivakain.	Klinisk effekt: Smertescoring, HR, SAP og RR. Anæstesibesparende effekt: Fordamperindstillinger.
Gross ¹²	Prospektivt klinisk studie. 9 hunde (6 test, 3 kontrol)	Halothan.	Infraorbitalis / mentalis. Cloroprocain.	Klinisk effekt: REMP.
Krug ¹³	Case-serie. 7 hunde (egenkontrol).	Butorphanol + acetylpromazin + propofol + isofluran.	Mentalis. Bupivakain.	Klinisk effekt: Bevægelse, HR og RR.
Gross ¹⁴	Case-serie. 8 katte (egenkontrol).	Halothan.	Infraorbitalis / alveolaris inferior. Cloroprocain.	Klinisk effekt: REMP.
Snyder ¹⁵	Case-serie. 8 hunde (egenkontrol).	Propofol + isofluran.	Infraorbitalis. Mepivakain.	Anæstesibesparende effekt: - MAC.

Tabel 5. Dentale nerveblokaders effekt i de inkluderede studier (HR: Hjerterefrekvens, MAC: Minimum alveolære koncentration, REMP: Refleksmedieret muskelaktionspotentiale, RR: Respirationsfrekvens, SAP: Systolisk arterielt blodtryk, UMPS: University of Melbourne Pain Score, VAS: Visual analog pain scale).

Artikel	Analgetisk effektmål	Resultater
Rauwer ¹⁰	Klinisk effekt: - Smertescoring vha. VAS, UMPS samt stressmarkørerne plasmaglukose og serumkortisol.	Signifikant stigning i VAS, ingen signifikant stigning i UMPS, plasmaglukose eller serumkortisol efter periodontal behandling.
Aguiar ¹¹	Klinisk effekt: - Smertescoring, HR, SAP og RR. Anæstesibesparende effekt: - Fordamperindstillinger.	Fald i HR ($p < 0,0001$), SAP ($p = 0,02$) og smertescoring hhv. 2 timer ($p = 0,009$) og 4 timer ($p = 0,006$) efter tandekstraktioner, med signifikante forskelle til kontrolgruppen. Relativ reduktion i isoflurans fordamperindstilling på 0,02 % ($p = 0,023$), signifikant forskelligt fra kontrolgruppen.
Gross ¹²	Klinisk effekt: - REMP (bortfald samtidig med smertestimuli, tilskrives analgetisk effekt).	Efter 10 min: Bortfald af REMP ved smertestimuli af alle tænder hos 5/6 hunde, nedsat REMP ved M1 hos 1/6 hunde. Efter 90 min: Generhvervelse af REMP hos 4/6 hunde. Efter 1 døgn: Generhvervelse af REMP for 1/6 hunde. Efter 4 døgn: Generhvervelse af REMP for 1/6 hunde. Ikke alle resultater er publiceret.
Krug ¹³	Klinisk effekt: - Bevægelse eller stigning i hhv. HR og RR > 20 %, tilskrives manglende desensibilisering.	Mukokutane overgang: Ingen desensibilisering hos 6/7 hunde. Desensibilisering ved hjørnetanden hos 1/7 hunde. Mukogingivale overgang: Desensibilisering hos op til 4/7 hunde afhængigt af området, der blev påført stimulus. Kuldestimulering af tænder: Desensibilisering hos op til 7/7 hunde afhængigt af området - desensibilisering hos alle syv hunde var ved tredje præmolar.
Gross ¹⁴	Klinisk effekt: - REMP (bortfald samtidig med smertestimuli, tilskrives analgetisk effekt).	Efter 10 min: Bortfald af REMP for 4/8 katte. De resterende fire katte havde ved hver måling tilstedeværende REMP ved underkæbens første molar, og tre af dem ved underkæbens hjørnetand. Efter 90 min: Generhvervelse af REMP for 7/8 katte. Efter 120 min: Generhvervelse af REMP for den sidste kat. Ikke alle resultater er publiceret.
Snyder ¹⁵	Anæstesibesparende effekt: - MAC.	Isoflurans kontrol-MAC: $1,12 \pm 0,13$ %. Isoflurans test-MAC: $0,86 \pm 0,11$ %. Dvs. en reduktion på 23 % ($p = 0,001$).

Gross et al¹⁴ heller ikke var overbevisende. Disse to studier undersøgte begge mentalis blok hos hunde og volumenets fordeling blev endda verificeret ved røntgenoptagelser. På den baggrund er alveolaris inferior blok muligvis en mere lovende teknik til analgesi af underkæbens tænder.

De inkluderede studier er generelt mangelfulde i forhold til at publicere alle deres resultater. Aguiar et al¹¹ har store variatio-

>



ner i resultaterne, og der er både udført maxillaris- og alveolaris inferior blok, uden at det er muligt at skelne mellem den analgetiske effekt i hhv. over- og underkæbe.

Rauser et al¹⁰ påviste god analgetisk effekt, men der blev kun påført lette smertestimuli (mild periodontal behandling). Studiet havde til formål at teste den analgetiske effekt af dentale nerveblokker sammenlignet med systemisk behandling med hhv. NSAID og opioid. Som oftest vil dentale nerveblokker blive anvendt ved smertevoldende procedurer såsom tandekstraktioner og ofte sammen med systemisk analgesi, hvorfor sammenligningsgrundlaget hellere skulle have været en kontrolgruppe, der fik saltvandsinjektioner ved samme teknik som de dentale nerveblokker.

Anæstesibesparende effekt

To ud af de seks inkluderede studier fandt begge en anæstesibesparende effekt af regional analgesi i mundhulen hos hhv. hunde¹⁵ og katte¹¹. Ud over artsforskellen mellem studiernes testpopulation var der også stor forskel i resten af studierne design (jævnfør tabel 4), hvorfor resulta-

terne kun kan sammenlignes i et begrænset omfang. Da præmedicinering potenser anæstetika og derved reducerer MAC, burde præmedicinering af patienterne indgå som variabel i studierne. Hundene i studiet af Snyder et al¹⁵ var ikke præmediceret, hvilket muligvis kunne have betydning for resultaterne.

Da alle resultater fra Aguiar et al¹¹ ikke er publiceret, kan den procentvise reduktion i isoflurans fordampning ikke udledes. Den procentvise reduktion er væsentlig ud fra den betragtning, at en reduktion større end 20 % findes klinisk relevant¹⁵. Snyder et al¹⁵ havde 'store bevægelser' som parameter for nociception og tilfald stigninger i hhv. HR og MAP i forbindelse med sænkning af isofluran-niveauet under studiet. Aguiar et al¹¹ kunne derimod både påvise signifikant sænkning af isoflurans gasprocent samt fald i HR og SAP, hvilket kunne tyde på bedre analgetisk effekt. Effektmålet, som er baseret på fordampning, er dog et meget mere usikkert effektmål end MAC, hvorfor resultaterne ikke kan sammenlignes.

Grundlag for klinisk retningslinje

Der var relativ stor ensartethed i artiklernes

vurdering til fordel for målbar analgesi efter ledningsblok, men stor uensartethed mellem studierne mht. design og bias-risici. Derfor bør eventuelle kliniske retningslinjer (rekommandationer) udarbejdes på dette B-grundlag jævnfør tabel 3. Dette skyldes det begrænsede antal af standardiserede kliniske studier, heterogeniteten mellem studierne og de bias-risici, der er forbundet med studierne.

Der er behov for standardiserede, randomiserede, dobbeltblindede studier til at undersøge effekten af regional analgesi i mundhulen hos hund og kat nærmere.

Konklusion

Regional analgesi hos hund og kat har muligvis en supplerende analgetisk effekt i forbindelse med generel anæstesi. ■

Litteratur

- Ebell, M.H., Siwek, J., Weiss, B.D., Woolf, S.H., Susman, J., Ewigman, B. & Bowman, M. (2004): Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *American Family Physician*, Vol. 69, no. 3, pp. 548-556.
- Pandis, N. (2011): The evidence pyramid and introduction to randomized controlled trials. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics*, Vol. 140, no. 3, pp. 446-447.
- Svendsen, K.H.H., Poulsen, H.H., Dahl, M. & Eriksen, T. (2014): Regional analgesi i mundhulen hos hund og kat. Del 1: Beskrivelse af teknikker til anlæggelse af nerveblokker i mundhulen. *Dansk Veterinærtidsskrift*, no. 13, pp. 20-24.
- Moldal, E.R., Eriksen, T., Kirpensteijn, J., Nødtevedt, A., Kristensen, A.T., Sparta, F.M. & Haga, H.A. (2013): Intrastaticular and subcutaneous lidocaine alters the intraoperative haemodynamic responses and heart rate variability in male cats undergoing castration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Vol. 40, no. 1, pp. 63-73.
- Rochette, J. (2005): Regional Anesthesia and Analgesia for Oral and Dental Procedures. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practises*, Vol. 35, pp. 1041-1058.
- Lantz, G. (2003): Regional Anesthesia for Dentistry and Oral Surgery. *Journal of Veterinary Dentistry*, Vol. 20, no. 3, pp. 181-186.
- Beckman, B. (2013): Anesthesia and Pain Management for Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practises*, Vol. 43, pp. 669-688.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (www.handbook.cochrane.org)
- Slim, K., Nini, E., Forester, D., Kwiatkowski, F., Panis, Y. & Chipponi, J. (2003): Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Development and validation of a new instrument. *ANZ Journal of Surgery*, Vol. 73, pp. 712-716.
- Rauser, P., Janalik, P., Markova, M. & Fichtel, T. (2013): Early analgesia after periodontal treatment in dogs: a comparison of three analgesic protocols. *Veterinarni Medicina* Vol 58, no. 6, pp. 312-317.
- Aguiar, J., Chebroux, A., Martinez-Taboada, F. & Leece, E.A. (2014): Analgesic effects of maxillary and inferior alveolar nerve blocks in cats undergoing dental extractions. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, published online 12 May 2014, pp. 1-7.
- Gross, M.E., Pope, E.R., O'Brien, D., Dodam, J.R. & Polkow-Haight, J. (1997): Regional anesthesia of the infraorbital and inferior alveolar nerves during noninvasive tooth pulp stimulation in halothane-anesthetized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 211, no. 11, pp. 1403-1405.
- Krug, W. & Losey, J. (2011): Area of desensitization following mental nerve block in dogs. *Journal of Veterinary Dentistry*, Vol. 28, no. 3, pp. 146-150.
- Gross, M.E., Pope, E.R., Jarboe J.M., O'Brien D.P., Dodam J.R. & Polkow-Haight J. (2000): Regional anesthesia of the infraorbital and inferior alveolar nerves during noninvasive tooth pulp stimulation in halothane-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, Vol. 61, no. 10, pp. 1245-1247.
- Snyder, C.J. & Snyder, L.B.C. (2013): Effect of mepivacaine in an infraorbital nerve block on minimum alveolar concentration of isoflurane in clinically normal anesthetized dogs undergoing a modified form of dental dolorimetry. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 242, no. 2, pp. 199-204.