

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05220331

Rebound pain efter perifere nerveblokader

Tim Dich Simonsen & Ann Merete Møller

Anæstesiologisk Forskningsenhed (ACES), Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V05220331

HOVEDBUDSKABER

- Perifere nerveblokader (PNB) er associeret med mange fordele i forhold til generel anæstesi.
- Rebound pain forekommer hos op imod 50% af patienter, der får anlagt en PNB.
- Potentielle fremtidige interventioner udgør adækvat og tidlig smertedækning samt grundig patientuddannelse.

Perifere nerveblokader (PNB) er associeret med mange fordele set i forhold til generel anæstesi (GA). Bl.a. ses hurtigere mobilisering, kortere indlæggelsestid, god smertekontrol, mindre postoperativ kvalme og opkast, lavere mortalitet, øget patienttilfredshed samt mindsket opioidindtag og derfor færre opioidrelaterede bivirkninger [1-5]. Et stigende antal studier beskriver dog et smertefænomen »rebound pain« som en bivirkning til PNB. Rebound pain indsætter, når nerveblokadens virkning aftager, og beskrives som en stærk og svær smerte [5, 6]. Denne artikel giver en status over aktuelle definitioner, karakteristika, opioidbehov, incidens, risikofaktorer, patofysiologi og potentielle kliniske interventionsmuligheder i relation til rebound pain.

DEFINITION OG DIAGNOSE

Rebound pain beskrives på forskellige måder i litteraturen. På nuværende tidspunkt er der ikke enighed om, hvordan fænomenet skal defineres eller kvantificeres, hvilket også fremgår af **Tabel 1** (definitioner i litteraturen). Overordnet beskrives rebound pain som en stærk, postoperativ gennembrudssmerte, der opstår ved virkningsophør af en PNB. Til at kvantificere sværhedsgraden af rebound pain foreslår *Williams et al* [7] en standardmodel, som udregner en rebound pain-score (RPS) (**Figur 1**). RPS defineres som forskellen mellem laveste smerte (før blokophør) og højeste smerte (efter blokophør) på numerisk rangskala (NRS) fra 0 til 10 (0 = ingen smerte, 10 = værst tænkelige smerte) i de første 12 timer postoperativt (Tabel 1).

TABEL 1 Definitioner af rebound pain i litteraturen.

Reference	Definition
<i>Woo et al, 2021 [10]</i>	Svær smerte ^a på operationsstedet når nerveblokadens virkning ophører
<i>Fang et al, 2021 [11]</i>	Svær smerte ^b som opstår pludseligt og som ikke kan lindres efter PCIA-bolus i 30 min
<i>Barry et al, 2021 [8]</i>	Overgang fra velkontrolleret smerte ^c mens blokaden stadig virker til svær smerte ^a inden for 24 h fra blokanlæggelse
<i>Dada et al, 2019 [6]</i>	Tilstand af hyperalgesi som indtræder 8-24 h efter blokaden er givet
<i>Lavand'homme, 2018 [9]</i>	Mekanisk-kirurgisk smerte forsaget af vedvarende nociceptive inputs som afdækkes brutalt efter virkningsophør af PNB
<i>Williams et al, 2007 [7]</i>	Kvantificerbar forskel i smertescore når blokket virker vs. stigningen i akut smerte i de første få timer efter effekten af perineural singleinjektion eller kontinuerlig infusion af lokal anæstesi er ophørt

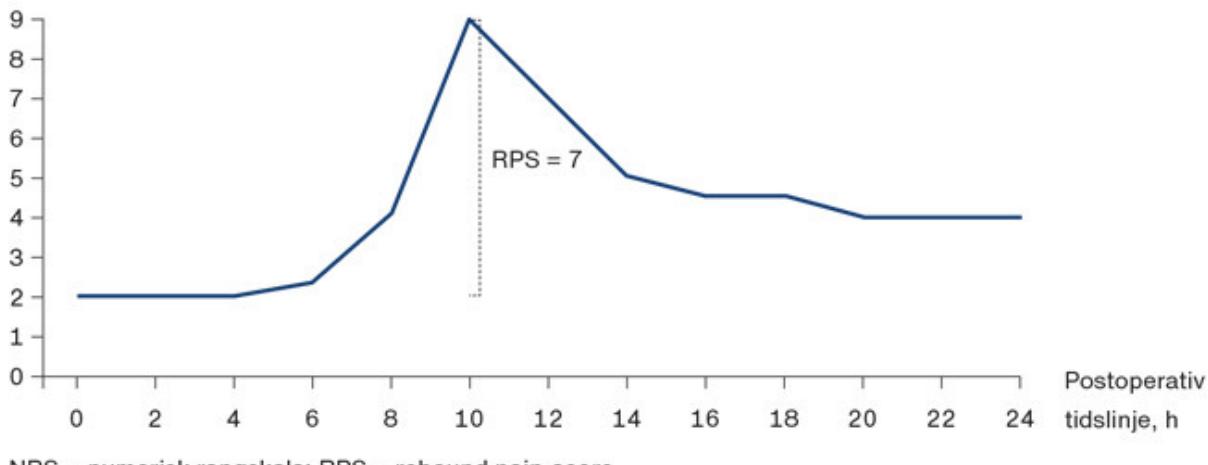
i.v. = intravenøst givet; NRS = numerisk rangskala; PCIA = patientkontrolleret i.v.-analgesi; PNB = perifer nerveblokade.

a) NRS ≥ 7 .

b) NRS > 7 .

c) NRS ≤ 3 .

FIGUR 1 Rebound pain-score i et opdigtet smerteforløb efter perifer nerveblokade.



NRS = numerisk rangskala; RPS = rebound pain-score.

En anden model bliver foreslået af *Barry et al*[8], hvor rebound pain defineres som overgang fra mild smerte (NRS3), mens blokaden stadig virker, til svær smerte (NRS7) inden for 24 timer af blokadens anlæggelse.

Modellen foreslår således en cut-off-værdi på NRS = 7 til bestemmelse af rebound pain. Yderligere er definitionen ikke afhængig af patientens subjektive rapportering af blokadens ophør, i kontrast til tidligere studier [7]. Hvis fremtidige studier tager udgangspunkt i en lignende cut-off-værdi, vil det være nemmere at sammenholde og validere data som f.eks. incidens.

KARAKTERISTIKA

Rebound pain er et akut indsættende [3] og forbigående fænomen, som typisk varer i ca. to timer [2, 7-9] og opstår inden for de første 12-24 timer, fra blokadens virkning ophører [7, 8]. Fænomenet optræder hyppigt om natten og kan således påvirke søvnkvalitet [2, 5]. Årsagen til dette er sandsynligvis, at de fleste operationer foretages i dagtid, og at de fleste benyttede PNB har en relativt lang halveringstid, som typisk klinger af 8-12 timer efter anlæggelse [3, 10].

Smerten beskrives af patienter at være brændende eller at have en sløv/øm karakter [2, 3, 6, 8, 12].

OPIOIDBEHOV

En metaanalyse fra 2015 [1] har vist, at interscalene block som anæstesiform (bolusinjektion) medfører et lavere opioidforbrug i de første 12 timer postoperativt i forhold til GA (48,3% relativ reduktion). Dog ses der ikke forskel i det kumulative opioidindtag hen over de første 24 timer (rebound pain var rapporteret ved 16 og 24 timer postoperativt). Flere studier indikerer, at rebound pain medfører et uhensigtsmæssigt, øget behov for opioider i det tidsvindue, hvori smerten persisterer [2, 6, 10, 13, 14]. Dette står i kontrast til de ellers mange positive effekter, som PNB har vist sig at have i forhold til GA. Selvom mange patienter oplever rebound pain i forbindelse med PNB, har flere studier vist en stor patienttilfredshed i valget af netop denne type bedøvelse. Et flertal giver udtryk for at ville vælge den samme bedøvelse igen [2, 8, 15].

INCIDENS

Barry et al[8] publicerede i 2021 et retrospektivt cohortestudie, som undersøgte incidensen af rebound pain og

faktorer associeret hermed. Kohorten bestod af 972 voksne patienter, som gennemgik ambulant kirurgi med PNB. De viste, at 49,6% (482 ud af 972) oplevede rebound pain (NRS 7) i hjemmet efter at være blevet udskrevet med mild smerte (NRS3) som defineret i Tabel 1 [8]. Den gennemsnitlige RPS (24 timer postoperativt) for dem, der oplevede rebound pain, var 8,24 i forhold til 3,8 i gruppen, der ikke oplevede rebound pain, med en middeldifferens på 4,5 (95% konfidens-interval (KI): 4,26-4,65; $p < 0,001$). I to andre retrospektive kohortestudier har man fundet en lignende forekomst af rebound pain på hhv. 52% [16] og 41% [17].

RISIKOFAKTORER

Barry et al[8] fremsætter, at faktorer som lavere alder, kvindeligt køn, ortopædkirurgiske indgreb og fravær af perioperativt intravenøst givet (i.v.) dexamethason sandsynligvis er forbundet med en øget oddsratio for udvikling af rebound pain (se Tabel 2). Risikofaktorer som lav alder og kvindeligt køn er i andre studier ligeledes vist at være associeret med svær, akut, postoperativ smerte [9]. Operationstype og lokalisering mistænkes også at påvirke graden af rebound pain. *Williams et al*[7] fandt ved en databaseundersøgelse en øget RPS på 4,6 (95% KI: 4,2-5,1) ved skulderkirurgi i forhold til kompleks knækirurgi, som udtrykte en RPS på 3,6 (95% KI: 3,1-4,0).

TABEL 2 Risikofaktorer for udvikling af rebound pain [8].

	Reference	OR (95% KI)	p-værdi
Alder pr. dekade	-	0,817 (0,753-0,886)	< 0,001
Køn	Mand	1,520 (1,146-2,015)	0,004
I.v.-dexamethason	Fravær	1,784 (1,123-2,833)	0,014
Knoglekirurgi	Kirurgi i bløddele	1,823 (1,384-2,402)	< 0,001

i.v. = intravenøst givet; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio.

PATOFSIOLOGI

I litteraturen bliver der foreslægt to forskellige teorier, som forklarer patofysiologien bag rebound pain:

1. Et udtryk for hyperalgesi forårsaget af lokalanalgetika (LA).
2. En afmaskering af den nociceptive aktivitet efter kirurgi i fravær af adækvat systemisk analgesi.

Til at støtte den første teori fandt man i et rotteforsøg [12] hyperalgesi for temperaturstimulus (varme) tre timer efter injektion af 0,5% ropivacain, men en normal reaktion på mekaniske stimuli i forhold til placebo.

Et RCT volunteer-studie [18] har undersøgt effekten af i.v.-dexamethason på de anæstetiske karakteristika af et medianusblok. Studiet viste, at i.v.-dexamethason muligvis forlænger virkningen af blokaden med hensyn til kulde-/varmedetektion, men ikke for mekaniske stimuli. Sammenholdes dette med den øgede oddsratio ved fravær af i.v.-dexamethason [8], kunne det tyde på, at det er specifikke nervefibre (umyeliniserede C-fibre), som bærer information om temperatur, og som potentielt er ansvarlige for rebound pain. Dette stemmer godt overens med, at smerten ofte karakteriseres som værende brændende. Patienter har i et dansk studie beskrevet rebound pain på følgende måde:

»It was like they poured boiling water over my foot – and then imagine that for two hours without any decrease in pain« [2].

»I woke up at midnight, and then, it was like ... it burned and at the same time I couldn't feel my toes« [2].

I kontrast til ovenstående er der studier, som peger på, at hyperalgesi efter et kirurgisk indgreb indgår i et normalt fysiologisk vævsrespons. Hyperalgesi for varmestimuli ses også efter operationer uden brug af LA og kaldes postincisionel primær hyperalgesi [3]. Frisættelsen af lokale inflammatoriske mediatorer som f.eks. prostaglandiner, cyclooxygenase (COX-1 og 2), cytokiner, substans P, neutrofile granulocytter m.fl. aktiverer den perifere nociception og således indgår i et billede af postoperativ hyperalgesi [3]. Det foreslås, at rebound pain skyldes en uventet afslutning på nerveblokadens virkning, som afmaskerer det nociceptive respons på kirurgi, når man ikke er adækvat systemisk smertedækket [3, 4]. Virkningsophør af nerveblokaden i kombination med inadækvat bridging-terapi mistænkes således i nogle studier for at være den primære årsag til rebound pain [11].



Anlæggelse af supraclavikulær perifer nerveblokade ved brug af ultralyd. Gengivet med patientens tilladelse.

INTERVENTIONSMULIGHDER OG FOREBYGGELSE

Multimodale strategier

Det anbefales at supplere brugen af PNB med et perioperativt multimodalt analgetisk regime. Det kan f.eks. indeholde en kombination af præparater som NSAID, acetaminofen/paracetamol og orale opioider og bør gives forebyggende, før nerveblokadens effekt aftager [3, 5, 6].

Patientuddannelse

Patienter bør informeres præoperativt om det forventede smerteforløb, herunder risikoen for at udvikle rebound pain. Patienterne bør instrueres i at indtage smertestillende medicin 1-2 timer, før nerveblokadens effekt aftager, for at være på forkant med smerten, og der bør lægges vægt på, at det tager tid (typisk 20 minutter), før orale analgetiske præparater har effekt [3, 19, 20]. Det kan også tænkes at være relevant at have en snak med patienten om individuelle forskelle i smertetærskel samt at udlevere skriftlig information om det forventede forløb. Ofte er patienter ikke villige til at indtage smertestillende medicin, når de endnu ikke er i smerte [20].

Adjuvans

Nyere RCT-studier har undersøgt, hvordan et tillæg af perineuralt dexamethason påvirker forekomsten af rebound pain. Man har bl.a. observeret en lavere RPS, senere onset af rebound pain og et lavere opioidforbrug [10]. Yderligere observeres også en lavere incidens (11,1% vs. 48,8%) [11] og en øget virkningsvarighed af blokaden (24 timer vs. 14,5 timer; $p < 0,0001$) [21]. Et tillæg af i.v.-dexamethason har vist samme lovende resultater [22]. Andre typer adjuvans er ikke undersøgt lige så ekstensivt og udviser mere varierende resultater. Overordnet tyder det på, at dexamethason som adjuvans til PNB medfører en mere jævn overgang fra blokadens virkningsophør med hensyn til smerteoplevelsen.

Smertekatetre

Kateterbaseret infusion af LA opretholder blokadens effekt og menes derfor at kunne sænke incidensen af rebound pain. Tre nyere RCT-studier [20, 23, 24] konkluderer, at kontinuerlig infusion af LA sænker forekomsten af rebound pain signifikant i forhold til bolusinjektioner. *Williams et al* [7] skrev i 2007 om smertekatetre og deres effekt på rebound pain efter knæoperationer med rekonstruktion af det anteriore korsbånd. De fandt, at kateterbaseret infusion af levobupivacain medførte en reduktion i RPS på 0,03 pr. times infusion ($p < 0,001$), og konkluderede således, at det kræver 33 timers infusion på smertekateter for at sænke RPS med én enhed.

Blokkombinationer og valg af lokalanalgetika

Ropivacain i en kombineret supraskapulær (SSNB) og aksillær nerveblokade i forhold til SSNB alene giver et favorabelt postoperativt smerteforløb med lavere visuel analog smerteskala (VAS)-værdi i de første 24 timer, højere patienttilfredshed og mindre rebound pain [25]. Flere af de samme fund ses ved undersøgelse af andre blokkombinationer [26-28]. Et svensk studie [29] har vist, at brugen af kortere virkende LA (mepivacain vs. ropivacain) medfører blokophør under indlæggelsen (i stedet for derhjemme) og er knyttet til et lavere forbrug af opioider postoperativt samt et favorabelt postoperativt smerteforløb.

KONKLUSION

Rebound pain er en stærk, postoperativ smerte, der optræder, når virkningen af en PNB ophører. De bagvedliggende patofysiologiske processer er endnu ikke blevet fyldestgørende undersøgt, men der eksisterer to fremherskende teorier:

1. Rebound pain er et udtryk for hyperalgesi forårsaget af LA.
2. Rebound pain er en afmaskering af den nociceptive aktivitet efter kirurgi i fravær af adækvat systemisk analgesi.

Rebound pain varer ca. to timer og optræder hyppigt om natten og påvirker således patienternes søvn. Smerten beskrives af patienter at have en brændende karakter og medfører typisk et øget opioidforbrug, mens rebound pain persisterer. Potentielle interventionsmuligheder udgør: god patientuddannelse, adækvat bridging-terapi før blokadens ophør i form af f.eks. multimodale analgetiske regimer, adjuvans i form af f.eks. dexamethason eller

kontinuerlig infusion af LA på smertekatetre. Fænomenet påvirker op imod 50% af dem, som får anlagt en PNB, og må derfor siges at udgøre et klinisk relevant problem. De foreløbige resultater peger på, at risikofaktorer som lav alder, kvindeligt køn, ortopædkirurgiske indgreb og fravær af i.v.-dexamethason er associeret med øget forekomst af rebound pain. Perifere nerveblokader er fortsat knyttet til stor patienttilfredshed på trods af rebound pain.

Korrespondance Ann Merete Møller. E-mail: ann.moeller@regionh.dk

Antaget 11. oktober 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. november 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05220331

SUMMARY

Rebound pain after peripheral nerve blocks

Tim Dich Simonsen & Ann Merete Møller

Ugeskr Læger 2022;184:V05220331

Rebound pain is a severe post-surgical pain which occurs after the resolution of peripheral nerve blocks. Current literature suggests that rebound pain affects around 50% of those receiving a peripheral nerve block. Possible interventions constitute patient education, bridging analgesia from the resolution of the nerve block, multimodal analgesic regimes, block adjuvants, or continuous pain catheters. Factors such as low age, female gender, bone surgery, and absence of IV dexamethasone are likely to be associated with rebound pain, as argued in this review.

REFERENCER

1. Abdallah FW, Halpern SH, Aoyama K et al. Will the real benefits of single-shot interscalene block please stand up? A systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2015;120(5):1114-1129.
2. Henningsen MJ, Sort R, Møller AM et al. Peripheral nerve block in ankle fracture surgery: a qualitative study of patients' experiences. Anaesthesia. 2018;73(1):49-58.
3. Munoz-Leyva F, Cubillos J, Chin KJ. Managing rebound pain after regional anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2020;73(5):372-383.
4. Hamilton DL. Rebound pain: distinct pain phenomenon or nonentity? Br J Anaesth. 2021;126(4):761-763.
5. Nobre LV, Cunha GP, de Sousa PCCB et al. Peripheral nerve block and rebound pain: literature review. Braz J Anesthesiol. 2019;69(6):587-593.
6. Dada O, Zacarias AG, Ongaigui C et al. Does rebound pain after peripheral nerve block for orthopedic surgery impact postoperative analgesia and opioid consumption? A narrative review. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(18):3257.
7. Williams BA, Bottegal MT, Kentor ML et al. Rebound pain scores as a function of femoral nerve block duration after anterior cruciate ligament reconstruction: retrospective analysis of a prospective, randomized clinical trial. Reg Anesth Pain Med. 2007;32(3):186-92.
8. Barry GS, Bailey JG, Sardinha J et al. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery. Br J Anaesth. 2021;126(4):862-871.
9. Lavand'homme P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient. Curr Opin Anaesthesiol. 2018;31(6):679-684.

10. Woo JH, Lee HJ, Oh HW et al. Perineural dexamethasone reduces rebound pain after ropivacaine single injection interscalene block for arthroscopic shoulder surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(11):965-970.
11. Fang J, Shi Y, Du F et al. The effect of perineural dexamethasone on rebound pain after ropivacaine single-injection nerve block: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):47.
12. Kolarczyk LM, Williams BA. Transient heat hyperalgesia during resolution of ropivacaine sciatic nerve block in the rat. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36(3):220-4.
13. Sort R, Brorson S, Gögenur I et al. Rebound pain following peripheral nerve block anaesthesia in acute ankle fracture surgery: an exploratory pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(3):396-402.
14. Hillesheim RA, Kumar P, Brolin TJ et al. Periarticular liposomal bupivacaine mixture injection vs. single-shot interscalene block for postoperative pain in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective randomized controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(12):2691-2697.
15. Sort R, Brorson S, Gögenur I et al. Peripheral nerve block anaesthesia and postoperative pain in acute ankle fracture surgery: the AnAnkle randomised trial. *Br J Anaesth.* 2021;126(4):881-888.
16. Hade AD, Okano S, Pelecanos A et al. Factors associated with low levels of patient satisfaction following peripheral nerve block. *Anaesth Intensive Care.* 2021;49(2):125-132.
17. Sunderland S, Yarnold CH, Head SJ et al. Regional versus general anaesthesia and the incidence of unplanned health care resource utilization for postoperative pain after wrist fracture surgery: results from a retrospective quality improvement project. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(1):22-7.
18. Short A, El-Boghdadly K, Clarke H et al. Effect of intravenous dexamethasone on the anaesthetic characteristics of peripheral nerve block: a double-blind, randomised controlled, dose-response volunteer study. *Br J Anaesth.* 2020;124(1):92-100.
19. Galos DK, Taormina DP, Crespo A et al. Does brachial plexus blockade result in improved pain scores after distal radius fracture fixation? A randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(5):1247-54.
20. Ding DY, Manoli 3rd A, Galos DK et al. Continuous popliteal sciatic nerve block versus single injection nerve block for ankle fracture surgery: a prospective randomized comparative trial. *J Orthop Trauma.* 2015;29(9):393-8.
21. Morita S, Oizumi N, Suenaga N et al. Dexamethasone added to levobupivacaine prolongs the duration of interscalene brachial plexus block and decreases rebound pain after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020;29(9):1751-1757.
22. Holmberg A, Hassellund SS, Draegni T et al. Analgesic effect of intravenous dexamethasone after volar plate surgery for distal radius fracture with brachial plexus block anaesthesia: a prospective, double-blind randomised clinical trial. *Anaesthesia.* 2020;75(11):1448-1460.
23. Kim JY, Kang MW, Lee HW et al. Suprascapular nerve block is an effective pain control method in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Orthop J Sports Med.* 2021;9(1):2325967120970906.
24. Kim JH, Koh HJ, Kim DK et al. Interscalene brachial plexus bolus block versus patient-controlled interscalene indwelling catheter analgesia for the first 48 hours after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(7):1243-1250.
25. Lee JJ, Kim DY, Hwang JT et al. Effect of ultrasonographically guided axillary nerve block combined with suprascapular nerve block in arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2014;30(8):906-14.
26. Lee JJ, Hwang JT, Kim DY et al. Effects of arthroscopy-guided suprascapular nerve block combined with ultrasound-guided interscalene brachial plexus block for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(7):2121-2128.
27. Youm YS, Cho SD, Cho HY et al. Preemptive femoral nerve block could reduce the rebound pain after periarticular injection in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31(8):1722-6.
28. Stathellis A, Fitz W, Schnurr C et al. Periarticular injections with continuous perfusion of local anaesthetics provide better pain relief and better function compared to femoral and sciatic blocks after TKA: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(9):2702-2707.
29. Sellbrant I, Karlsson J, Jakobsson JG et al. Supraclavicular block with Mepivacaine vs Ropivacaine, their impact on postoperative pain: a prospective randomised study. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):273.