

Pijn op de afdeling intensieve geneeskunde

Modulaire opleiding pijn

Dr. Greet De Vlieger, Dienst Intensieve Geneeskunde

UZ
Leuven

Herestraat 49
B - 3000 Leuven

www.uzleuven.be
tel. +32 (0)30 33 22 11

UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

OVERZICHT

- Is pijn een probleem op ICU?
- Hoe pijn meten op ICU?
- Welke types pijn op ICU?
- Hoe behandelen we pijn op ICU?



UZ
LEUVEN

Is pijn een probleem op ICU?



PIJN: de IASP definitie*

een onaangename, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging

* IASP: International Association for the Study of Pain



UZ
LEUVEN

Is pijn een probleem op ICU?



PIJN: de IASP definitie

een **onaangename**, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met **feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging** of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging



Subjectief

Wordt door de patiënt gerapporteerd



Acute pijn:
beschermende functie

...op de afdeling **intensieve geneeskunde**

Onderdeel van de geneeskunde dat gespecialiseerd is in de behandeling van patiënten met **levensbedreigende aandoeningen**.

Bij deze patiënten zijn de **vitale functies** bedreigd.

1952: Kopenhagen



Doel:

Vitale ondersteuning en/of monitoring
Frequent beademing

Kritiek zieke patiënten

Na zware chirurgie: chirurgische IZ
Na ziekte: medische IZ

Communicatie?





UZ
LEUVEN

Is pijn een probleem op ICU?



Oorzaken van pijn

- Postoperatieve pijn
- Pijnlijke medische conditie
- Neuropathische pijn
- Immobilisatie, bedlegerigheid
- Dyssynchronie met ventilator
- Procedurale pijn: katheters, maagsondes, verzorging...

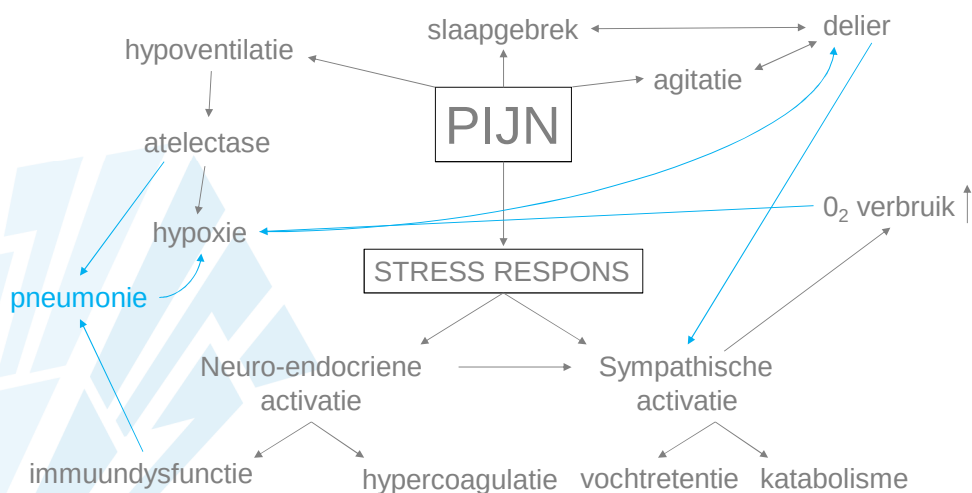


UZ
LEUVEN

Is pijn een probleem op ICU?



Gevolgen van pijn



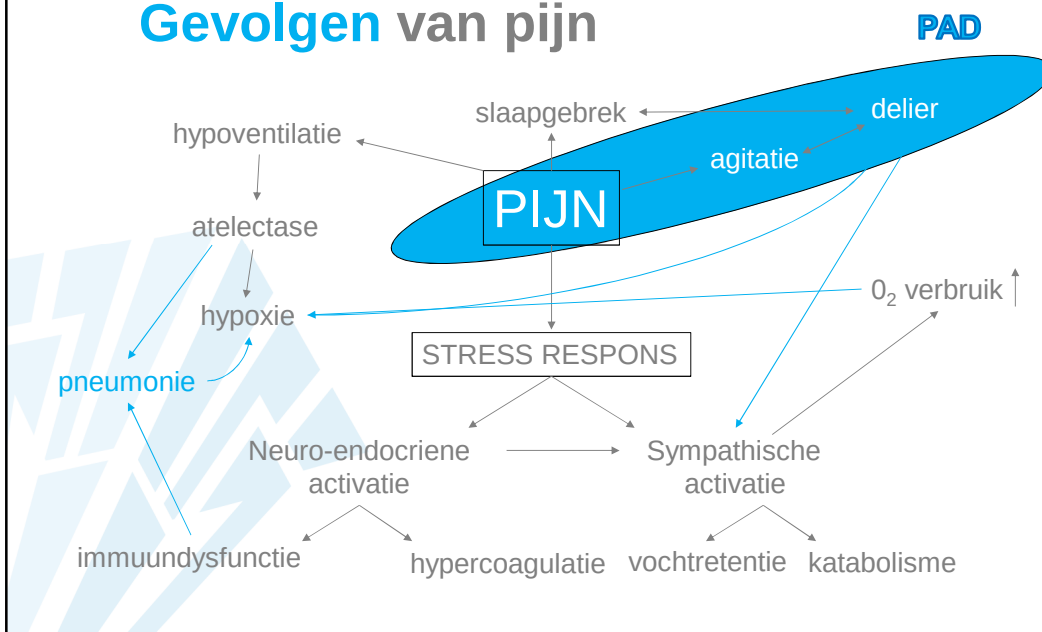


UZ
LEUVEN

Is pijn een probleem op ICU?



Gevolgen van pijn



UZ
LEUVEN

Is pijn een probleem op ICU?



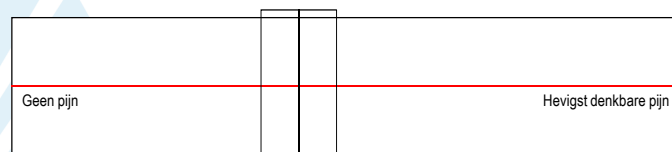
JA

OVERZICHT

- Is pijn een probleem op ICU?
- **Hoe pijn meten op ICU?**
- Welke types pijn op ICU?
- Hoe behandelen we pijn op ICU?

Patient gerapporteerd: 'gold standard'

- Probleem bij sedatie, agitatie, intubatie...
- VAS: Visual Assessment Scale



Patient gerapporteerd: 'gold standard'

- Probleem bij sedatie, agitatie, intubatie...
- VAS: Visual Assessment Scale
 - Frequent gebruikt in klinische studies
 - Vergelijken bij dezelfde patiënt, niet tussen patiënten onderling
 - Praktische problemen:
 - Gedaalde visus
 - Verminderd bewustzijn (medicatie, ziekte,...)
 - Geheugenstoornissen (vergelijking is moeilijk)
 - Immobilisatie

Patient gerapporteerd: 'gold standard'

- Probleem bij sedatie, agitatie, intubatie...
- VAS: Visual Assessment Scale
- NRS: Numeric Rating Scale
 - Score van 0-10
 - Gesproken of geschreven
 - Aanbevolen in SCCM guidelines
 - Zelfde problemen
 - Verminderd bewustzijn
 - Geheugen
 - Immobilisatie

UZ
LEUVEN

Hoe pijn meten op ICU?

UZ
LEUVEN

Hoe pijn meten op ICU?



Subjectieve evaluatie van gedrag

- Score systemen:
 - BPS: behavioral pain scale
 - CCPOT: critical care pain observational tool
- Voordeel:
 - Inter-rater betrouwbaar
 - Onderscheidend vermogen in medische, chirurgische en posttraumatische patienten
- Nadeel
 - Vaak onderschatting van ernst van pijn



UZ
LEUVEN

Hoe pijn meten op ICU?



Behavioral Pain Scale (BPS)

Item	Beschrijving	Score
Gelaatsuitdrukking	Ontspannen	1
	Gedeeltelijk gespannen (vb gefronste wenkbrauwen)	2
	Volledig gespannen (vb toegeknepen oogleden)	3
	Grimas	4
Armen	Geen beweging	1
	Partieel gebogen	2
	Volledig gebogen met vingers in flexie	3
	Permanent ingetrokken	4
Compliance met beademing	Laat bewegingen toe	1
	Hoest, maar tolereert de ventilator meestal	2
	Vecht tegen de ventilator	3
	Onmogelijke gecontroleerde beademing	4

Range from 3 (no pain) to 12 (most pain)



UZ
LEUVEN

Hoe pijn meten op ICU?



Critical Care Pain Observational Tool (CCPOT)

Indicator	Beschrijving	Score
Gelaatsuitdrukking	Geen waarneembare spierspanning	Ontspannen, neutraal: 0
	Aanwezigheid van fronsen, verlaging van de wenkbrauwen, vernauwing van de oogkas, contractie van de ooglidspier	Gespannen: 1
	Alle hierboven genoemde gelaatsuitdrukkingen plus het stevig sluiten van de oogleden	Grimas: 2
Bewegingen	Beweegt helemaal niet (wat niet per se afwezigheid van pijn betekent)	Geen bewegingen: 0
	Trage, voorzichtige bewegingen, raakt de pijnlijke plaats aan of wrijft erover, zoekt aandacht door te bewegen	Bescherming: 1
	Trekt aan zijn tube, wil rechtop komen, beweegt ledematen of zwaait ermee, volgt bevelen niet op, haalt uit naar het personeel, probeert uit bed te komen	Rusteloosheid: 2
Spierspanning	Geen weerstand tegen passieve beweging	Ontspannen: 0
	Weerstand tegen passieve beweging	Gespannen, rigide: 1
	Felle weerstand tegen passieve beweging, deze kan niet voltooid worden	Zeer gespannen of rigide: 2
Compliance met ventilator OF	Er worden geen alarmen geactiveerd, vlotte beademing	Beademing of beweging worden verdragen: 0
	De alarmen stoppen spontaan	Hoest, maar verdraagt de beademing: 1
	Niet synchrone beademing: de beademing is belemmerd, frequente alarmen	Vecht tegen de ventilator: 2
Sprak (geëxtubeerd)	Spreekt op normale toon, met normaal geluid	Normaal: 0
	Zucht, kreunt	Zucht, kreunt: 1
	Schreeuwt het uit, huult	Schreeuwt, huult: 2

UZ
LEUVEN

Hoe pijn meten op ICU?



Vitale tekenen

- Tachycardie, hypertensie, tachypnee, zweten,...
- Slechte correlatie met patient gerapporteerde pijn of gedragsscore
- Bij procedurepijn reeds pijn aanwezig
- Kan wel een reden zijn om pijn te herevalueren

UZ
LEUVEN

Hoe pijn meten op ICU?



- Patient-gerapporteerde score
- Subjectieve observatie score
- Vitale parameters

OVERZICHT

- Is pijn een probleem op ICU?
- Hoe pijn meten op ICU?
- **Welke types pijn op ICU?**
- Hoe behandelen we pijn op ICU?

Nociceptieve pijn

- **Continue** pijn/rustpijn continue/geplande toedieningen
 - trauma, chirurgie, wonde, pneumonie met empyeem...
 - artrose, polyneuropathie...
 - decubitus, bedlegerigheid...
 - catheters, endotracheale tube, mechanische beademing, ...
- **Doorbraak**pijn bijkomende boli 'as needed'
 - verergering rustpijn
- **Procedure**pijn Anesthesie/protocol
 - Wassen en verzorgen aan bed, mobilisatie fysiotherapie, wondzorg, aspiratie, diagnostische procedures (TEE, gastroscopie, ...), plaatsen catheters, drains, wondhechting, verwijderen catheters, drains, ...

UZ
LEUVEN

Welke types pijn zijn er op ICU?



Niet-nociceptieve pijn

- Neuropathische pijn
 - Critical illness polyneuropathie
- Myopathische pijn
- Amputatie: fantoompijn

UZ
LEUVEN

Society of Critical Care Medicine

*“A **therapeutic plan and goal of analgesia** should be established for each patient and communicated to **all caregivers** to ensure consistent analgesic therapy.”*

(Grade of recommendation = C)

Jacobi et al Crit Care Med 2002

DUS:

Elke ICU heeft een **protocol** nodig voor analgesie

Dit protocol omvat **standing orders** voor continue pijn, doorbraakpijn en procedurepijn.

OVERZICHT

- Is pijn een probleem op ICU?
- Hoe pijn meten op ICU?
- Welke types pijn op ICU?
- **Hoe behandelen we pijn op ICU?**

UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Doelstellingen

- Optimaliseren van comfort
 - Patiënt-specifiek
 - Afhankelijk van meerdere factoren (pijntolerantie, klinische situatie...)
- Reductie fysiologische effecten
- Controle van angst en agitatie

UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Analgesie versus sedatie

- **Analgesie**= pijn wegnemen of reduceren
 - Analgeticum= product dat analgesie geeft
- **Sedatie**= het bewustzijn doen dalen door toepassing van geneesmiddelen
 - Sedativum= product dat sedatie geeft

Analgesie ≠ sedatie

- Indicaties voor sedatie minder goed omschreven

- Society of Critical Care Medicine:

“Sedation of agitated critically ill patients should be started only after providing adequate analgesia and treating reversible physiological causes.”

(Grade of recommendation = C)

Jacobi et al Crit Care Med 2002

OVERZICHT

- Is pijn een probleem op ICU?
- Hoe pijn meten op ICU?
- Welke types pijn zijn op ICU?
- Hoe behandelen we pijn op ICU?
 - Doelstellingen
 - Pijnbehandeling
 - Niet-farmacologisch
 - Farmacologisch



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Niet-farmacologische maatregelen

- Oorzakelijk
 - Fracturen fixeren
 - Wondzorg
 - Drainage van empyeem, abces, ...
 - Ischemie
 -
- Vermijden van irriterende fysieke stimuli
 - Positie ETT, catheters, ...
- Houding, mobilisatie, fysiotherapie
- Warmte, koude applicatie



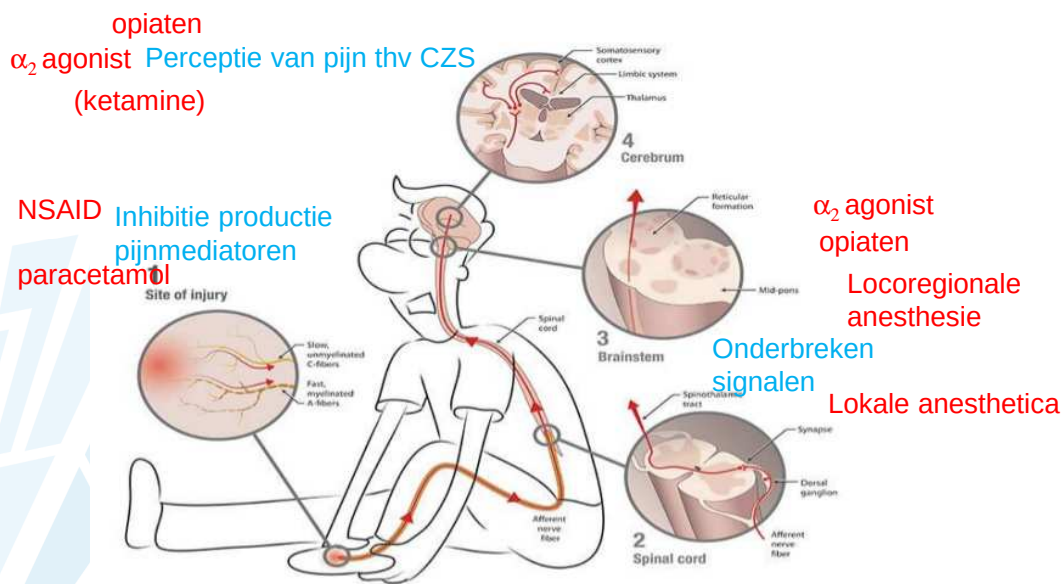
UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



OVERZICHT

- Is pijn een probleem op ICU?
- Hoe pijn meten op ICU?
- Welke types pijn zijn op ICU?
- Hoe behandelen we pijn op ICU?
 - Doelstellingen
 - Pijnbehandeling
 - Niet-farmacologisch
 - Farmacologisch

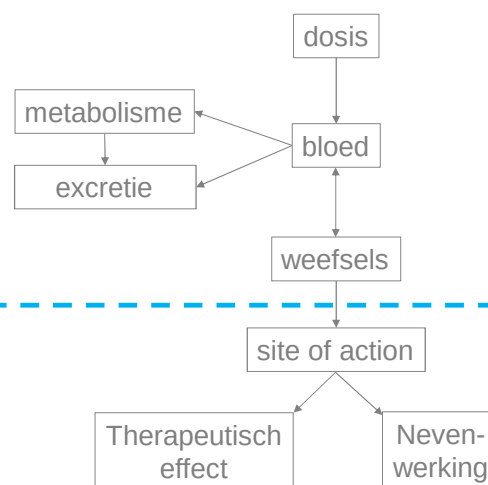


Farmacokinetiek en -dynamiek

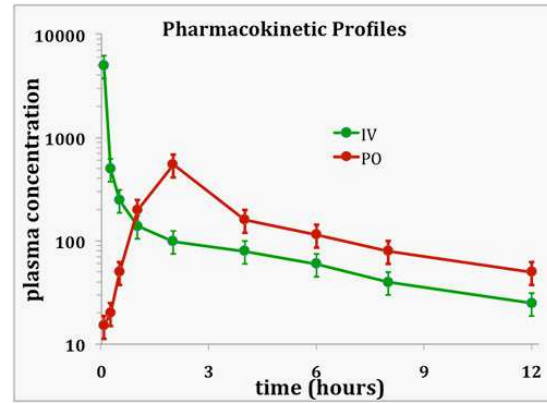
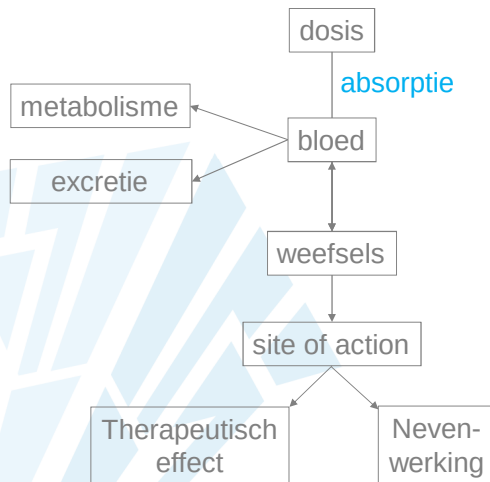
• Farmacokinetiek

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisatie
- Excretie

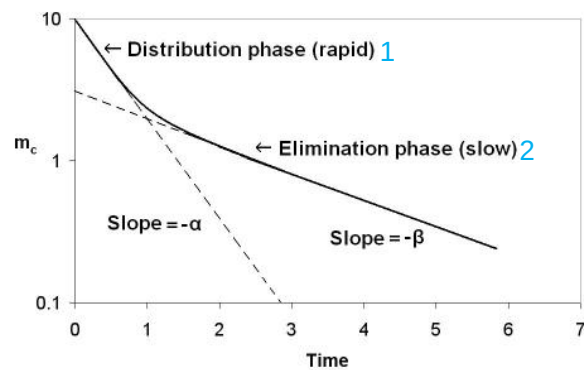
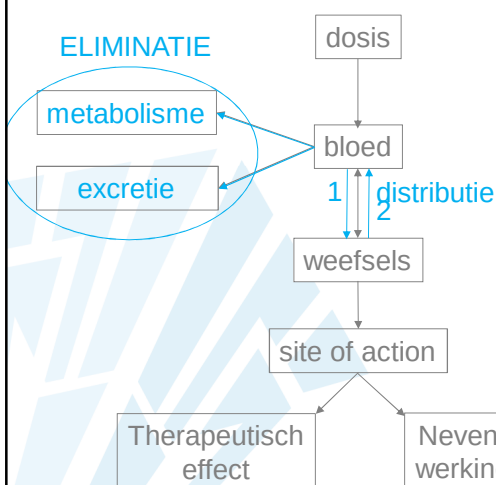
• Farmacodynamiek



Farmacokinetiek



Farmacokinetiek

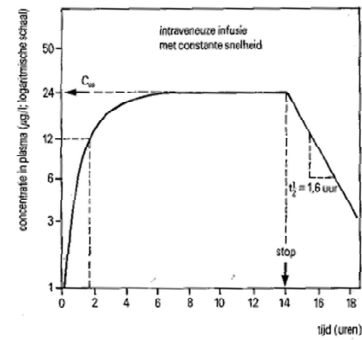
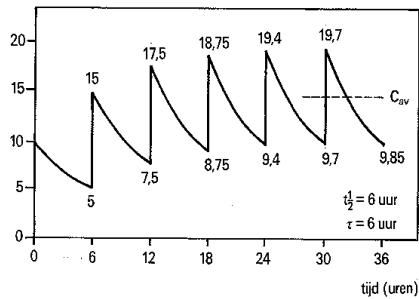
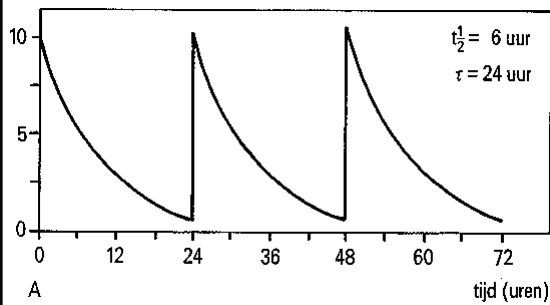


Patiënt-afhankelijk

Leeftijd
Geslacht
Obesitas
Hartdebiet
Orgaan(dys)functie
Plasma-eiwitconcentratie

Drug-afhankelijk

Lipofiel/hydrofiel
Eiwitbinding
First pass effect
Halfwaardentijd



Figuur 1-29 Plasmaconcentratietijdcurve verkregen tijdens en na intraveneuze infusie van een geneesmiddel met constante snelheid

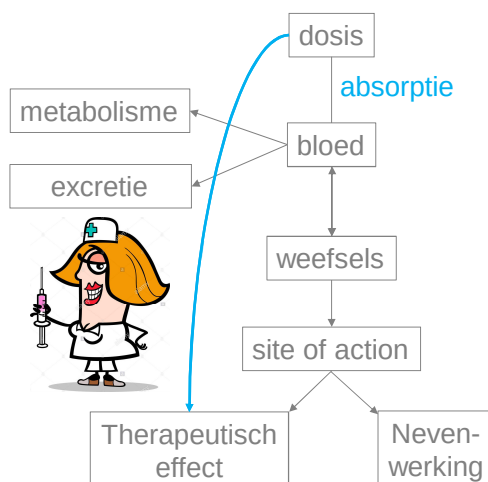
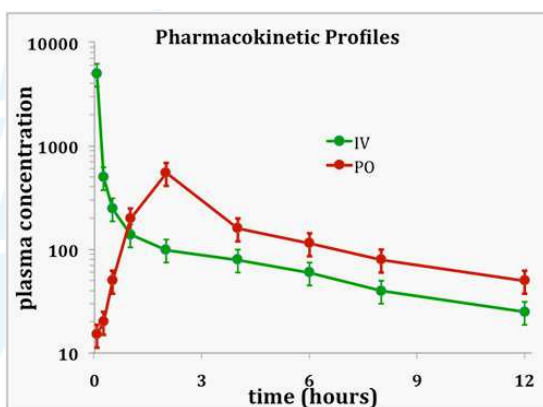
Het ideale product:

1. Snelwerkend
2. Geen accumulatie
3. Geen nevenwerkingen
4. Kosten

ideaal product

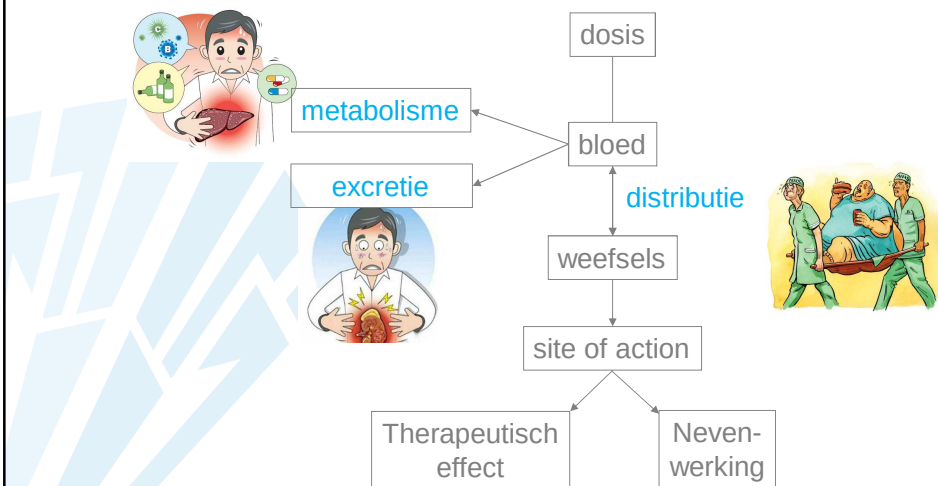
1. Snelwerkend!

- Vrijwel altijd intraveneus



ideaal product

2. Geen accumulatie



UZ LEUVEN



Kritieke ziekte en orgaanfalen maar ook voorafbestaande factoren beïnvloeden de farmacokinetiek en –dynamiek.

UZ LEUVEN Hoe behandelen we pijn op ICU? 

WHO pijnladder: ook op ICU!

analgeticum	voorbeeld
sterk opioïd +/- niet-opioïd analgeticum +/- co-analgeticum / adjuvans <i>blijvende / toenemende pijn</i>	MS Contin®, MS Direct®, Oramorph® Temgesic®, Transtec® Durogesic® Palladone® Oxycotin®
zwak opioïd +/- niet-opioïd analgeticum +/- co-analgeticum / adjuvans <i>blijvende / toenemende pijn</i>	Dafalgan Codeïne®, Panadol Codeïne®, Perdolan Codeïne® Contramal®, Dolzame®, Tradonal®, Zaldiar® (+paracetamol) Depronat®, Algophene®, Valtan®
niet-opioïd analgeticum +/- co-analgeticum / adjuvans	Dafalgan®, Dolprone®, Panadol® Asaflo®, Aspirine®, Dispril® Apranax®, Brexine®, Brufen®, Calafam®, Celebrex®, Ibuprofen®, Junifen®, Miscal®, Mobic®, Nurofen®, Tilcotil®, Voltaren®

(3)
(2)
(1)

Stap 1: mineure analgetica

- Paracetamol (Dafalgan®, Perfusalgan®)
 - Indicaties:
 - Milde pijn
 - Koorts
 - Associatie met opiaten-opiaatsparend
 - Associatie met locoregionale
 - Levernecrose
 - vanaf +/- 140 mg/kg → dosis max 4g/d (kids 4x15 mg/kg)
 - Minder in patienten met malnutritie en ethylisme...
 - Antidotum: acetylcysteïne (hoge dosissen)
 - Toedieningswijze
 - TRAAG! → Cave hypotensie

Stap 1: NSAID

- niet-selectieve inhibitie cyclo-oxygenase
 - Analgetisch en anti-inflammatoir
 - Ibuprofen (Brufen®, Junifen® - pediatrisch(10mg/kg 3x/d))
 - Ketorolac (Taradyl®)
 - IV 10-30 mg/6h (max 90mg/d), parenteraal max 2 dagen (4-5d?)
 - Pediatrie 4x 0.2 mg/kg
 - Neveneffecten:
 - Gastro-intestinaal
 - Bloedplaatjes
 - Nierfunctie
 - Cave ouderen en CKD
- Selectieve COX-2 inhibitoren
 - Niet goed bestudeerd in ICU

Stap 2: zwakke opiaten

- Tramadol (Contramal®, Tradonal®,...)
 - Centrale μ agonist
 - Voordeel:
 - Goede analgesie
 - Weinig sedatief, weinig ademhalingsdepressie
 - Nadeel:
 - Verlaagt epilepsiedrempel
 - Nausea
 - Serotonine syndroom
 - Dosis:
 - Oplaad 1.5-3mg/kg
 - infuus 8-10 mg/kg/d

Stap 3: sterke opiaten

- Centrale effecten
 - Krachtigste analgetica
 - Sedatief
 - Tolerantie/addictie
 - Excitatie-euforie
 - Miosis
 - Nausea/braken
 - Jeuk

UZ LEUVEN					
Receptor	Analgesie	Respiratoir	Gastro-intestinaal	Endocrien	Andere
μ	perifeer		Maagsecreties ↓ GI transit ↓	Spierrigiditeit	Jeuk Urineretentie Biliair spasme
μ_1	Supraspinaal			Prolactine vrijzetting	Catalepsie
μ_2	Spinaal Supraspinaal	Ademhalings- depressie	GI transit ↓		CV effect (meestal beperkt)
κ	Perifeer			ADH vrijzetting ↓	Sedatie
κ_1	Spinaal				
κ_2	?				
κ_3	Supraspinaal				
δ	Perifeer	Ademhalings- depressie?	GI transit ↓	GH vrijzetting?	Urineretentie?
δ_1	Spinaal				
δ_2	Supraspinaal				Dopamine turnover
?	Supraspinaal				Miosis Nausea, braken


WHO pijnladder: ook op ICU!


Stap 3: sterke opiaten

- Ontwenningssverschijnselen
 - Voornamelijk bij verlengd gebruik, hoge dosissen
 - Symptomen: OS en PS activatie
 - angst, agitatie, hypersensitief voor visuele en auditieve prikkels
 - "cold turkey": GI, zweten, beven, art hypertensie
 - Preventie: trage afbouw (10%/d), afbouw onder sedatie



	Morfine	Piritramide (Dipidolor)	Fentanyl	Sufentanyl (Sufenta)	Remifentanyl (Ultiva)
Kracht	1	0,7	50-100	500-1000	100-200
Onset	5-10 min	1-2 min	1 min	5 min	Zeer snel
Eiwitbinding	35%	95%	95%	92,5%	70%
T $\frac{1}{2}$	2-2,5u	4-10u	3-6u	2,5u	3-10 min
Toediening	PO, rect, SC, IM, IV	IM, IV	IV, TD	IV, epiduraal	IV
Oplaaddosis		2-4 mg titreren	1,5-5 µg/kg	0,1-0,5 µg/kg	0,5-1 µg/kg
Onderhoud		2-4 mg/u	1-10 µg/kg/u	0,25-1,5 µg/kg/u	0,05-2 µg/kg/min
Metabolisatie	Lever	Lever	Lever	Lever en darm	Niet-specifieke esterase
Actief metaboliet	ja	nee	nee	nee	
Excretie	renaal	lever	renaal	lever	
Nevenwerking	Histamine release		Accumulatie spier en vet	Minder accumulatie	Hypotensie rigiditeit





Naloxone (Narcan®)

- Opiaat receptor antagonist (voornamelijk μ)
- Dosis: ampulles 0.4 mg; te titreren
- Indicaties:
 - Diagnostisch: opiaat overdosis
 - Reversal opiaat effect na narcose (geen goede indicatie!)
- Onset 1-2 min, werkingsduur 30-60 min
 - Korterwerkend dan meeste opiaten!
- Cave:
 - Agitatie, hypertensie, tachycardie



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Niet-nociceptieve pijn

- Neuropathische pijn
 - Critical illness polyneuropathie
 - Diabetes mellitus
 - Postherpetische neuralgie
 - CVA
 - Chemotherapie
 - Paraneoplastisch, multiple myeloom
 - ...
- Myopathische pijn
- Amputatie: fantoompijn



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Critical illness neuropathy

- motorische axonale neuropathie met beeld van ernstige spierzwakte
- Etiologie onvolledig begrepen
 - Verlengde kritieke ziekte, sepsis, MOF
- Soms ook pijnlijk
 - Opiaten vaak weinig effectief
 - Aanbevolen:
 - carbamazepine (Tegretol®) of gabapentin (Neurontin®)
 - Amitriptyline (Redomex®)
 - » Tricyclisch antidepressivum
 - » PO 25-50mg/d, IV 10 mg/d
 - » Sederend → 's avonds geven
 - Andere: Pregabaline (Lyrica®), Diphantoïne
 - Rol voor fysiotherapie?



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Ketamine (Ketalar®)

- NMDA receptor antagonist
- Voor- en nadelen



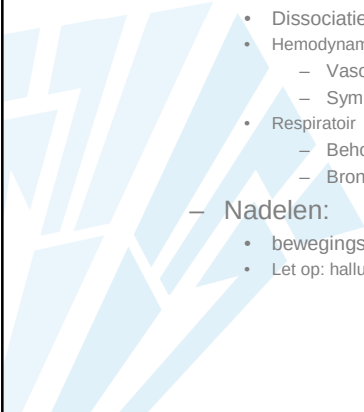
UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Ketamine (Ketalar®)

- NMDA receptor antagonist
- Voor- en nadelen
 - voordelen
 - Dissociatieve anesthesie
 - Hemodynamisch stabiel
 - Vasodilerend, ook pulmonale vaatweerstand ↓
 - Sympatische activatie
 - Respiratoir
 - Behoud van spontane ademhaling
 - Bronchodilerend
 - Nadelen:
 - bewegingsonrust, verhoogde spiertonus (ICP)
 - Let op: hallucinaties (associeer benzo!)



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Ketamine (Ketalar®)

- NMDA receptor antagonist
- Voor- en nadelen
- Indicaties en contra-indicaties
 - Indicaties:
 - Procedures bij kinderen
 - Neuropathische pijn
 - Contra-indicaties:
 - Verhoogde intracraniele druk
 - Dreigende myocardische

UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Ketamine (Ketalar®)

- NMDA receptor antagonist
- Voor- en nadelen
- Indicaties en contra-indicaties
- Dosis:
 - IV
 - Bolus: 0.5-2 mg/kg
 - 0,15mg/kg/uur infuus voor moeilijk behandelbare of neuropathische pijn
 - IM: 2-4 mg/kg
 - Rectaal: tot 10 mg/kg



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Locale/locoregionale anesthesie

- Lokale anesthetica
 - Werking:
 - verhinderen depolarisatie via Na^+ kanalen van de celmembranen:
 - preventie van genereren en voortgeleiden van zenuwimpuls
 - Cave toxiciteit: centraal, cardiaal
 - Systemische resorptie! Dus ook bij lokale toediening
 - Check steeds maximum dosissen
 - Indicatie: voor procedures (plaatsen catheters, verwijderen drains, wondhechting...)
 - Producten
 - Cocaïne=oudste; nu $\pm$ enkel nog in NKO
 - Lidocaïne: kortwerkend
 - Langerwerkend: (levo)bupivacaïne, ropivacaïne



UZ
LEUVEN

Hoe behandelen we pijn op ICU?



Locoregionale anesthesie

- Technieken en indicaties
 - Spinaal: geen indicatie op Intensieve
 - Epiduraal:
 - Thoraxtrauma
 - Thoraxchirurgie
 - Grote abdominale chirurgie
 - Zenuwblocks
 - Trauma van lidmaat
- Respiratoire complicaties ↓

Fysiotherapie en pijn...

- Rol in de preventie van pijn
- Nood aan analgesie om fysiotherapie mogelijk te maken





Uitdagingen bij het behandelen van pijn bij kritiek zieken

- Communicatie
- Analgesie $\neq$ sedatie
- Farmacokinetiek



1. We moeten **pijn** bij kritiek zieke patiënten **behandelen**.
2. Pijn **evalueren** is niet gemakkelijk bij een ICU patiënt.
3. Eerst **analgesie**, nadien (eventueel) sedatie
4. Eerst **niet farmacologisch**, nadien (eventueel) farmacologisch
5. Meestal **intraveneuze** toegangsweg
6. Elke ICU heeft een **protocol** nodig voor analgesie
7. Dit protocol omvat **standing orders** voor **continue** pijn, **doorbraakpijn** en **procedurepijn**.
8. Basiskennis van **farmacokinetiek en –dynamiek** zijn belangrijk
9. WHO **stepladder** geldt ook op intensieve zorgenafdeling
11. Sterke **opiaten verschillen** vooral in hun farmacokinetisch profiel.
12. **Denk ook aan** medicatie buiten de WHO ladder: ketamine, of medicatie voor neuropathische pijn.
13. Vergeet de **locale/locoregionale** anesthetica niet.

Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult

Judith Jacobi, PharmD, FCCM, BCPS; Gilles L. Fraser, PharmD, FCCM; Douglas B. Coursin, MD; Richard R. Riker, MD; Dorrie Fontaine, RN, DNSc, FAAN; Eric T. Wittbrodt, PharmD;

Donald P. Chelfin, MD, MS, FCCM; Michael E. Morone, MD, MPH; H. Scott Dierke, MD;

2002: "use of sedatives and analgesics"

American College of Critical Care Medicine (ACCM) or the Society of Critical Care Medicine (SCCM), in collaboration with the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), and in alliance with the American College of Chest Physicians; and approved by the Board of Regents of ACCM and the Council of SCCM and the ASHP Board of Directors

Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

Juliana Barr, MD, FCCM¹; Gilles L. Fraser, PharmD, FCCM²; Kathleen Puntillo, RN, PhD, FAAN, FCCM³; E. Wesley Ely, MD, MPH, FACP, FCCM⁴; Céline Gélinas, RN, PhD⁵; Joseph F. Dasta, MSc, FCCM, FCCP⁶; Judy E. Davidson, DNP, RN⁷; John W. Devlin, PharmD, FCCM, FCCP⁸; John P. Kress, MD⁹;

Aaron M. Jones, MD, FCCM¹⁰; Avery Tung, MD, FCCM¹¹; Michael A. T. ... M¹²; Brenda Pun ... M¹³;

2013: "management of PAD"