



## Preventie van Chronische Post-chirurgische Pijn

### Inleiding

Chronische pijn die optreedt na een chirurgische ingreep kreeg speciale aandacht sinds zijn eerste beschrijving door Macrae net iets meer dan 20 jaar geleden (19). Ongeveer 40 miljoen mensen ondergaan jaarlijks chirurgie. Hiervan zal één op tien patiënten chronische post-chirurgische pijn (CPCP) ontwikkelen, en één op honderd zal lijden aan ernstige CPCP met negatieve impact op zijn/haar levenskwaliteit. In 35 tot 57% van de patiënten met CPCP is een neuropathische pijncomponent aanwezig (20) die de ernst van de pijn doet toenemen en de levenskwaliteit verslechtert (1). Rapporten van de recent opgerichte “*transitional pain services*” bevestigen deze bevindingen (2).

De transitie van acute naar chronische pijn is een complex proces dat verschillende mechanismen impliceert op meerdere niveaus (3). De huidige kennis hierover suggereert mechanismen die verband houden met zowel perifere (op de plaats van het weefseltrauma) als centrale (spinale en supraspinale) sensitisatie (4). Medicatie werd bestudeerd in het kader van preventieve strategieën, waaronder medicatie gericht op spinale excitatoire processen en/of die anti-inflammatoire eigenschappen vertonen die de vrijzetting van pro-inflammatoire mediators moduleren door perifere immuun- of centrale gliacellen (21). Omdat de intensiteit en de duur van acute postoperatieve pijn vaak als een majeure risicofactor werd aangewezen, werd de aandacht vaak gericht op de controle van acute postoperatieve pijn als preventieve strategie (5).

### Preventie van Chronische Pijn na Chirurgie

Chirurgie maakt een van de voornaamste oorzaken van chronische pijn uit en, omdat zij vaak gepland wordt en dus voorspelbaar is, maakt dit preventieve strategieën makkelijker om toe te passen. De meeste studies onderzochten het gebruik van medicatie (of locoregionale anesthesietechnieken) enkel in de onmiddellijk perioperatieve periode of juist voor heelkunde. Met deze data is er slechts beperkte evidentie dat perioperatieve medicatie op een consequente manier het risico op CPCP kan verminderen (6). Een ander cruciaal aspect is de niet-selectieve preventieve aanpak door alle patiënten op een gelijkaardige manier te behandelen; een strategische preventieve aanpak bij enkel die patiënten die een verhoogd risico voor chronificatie vertonen kan het succes van preventie doen toenemen. Omdat risicoanalyse –minstens gedeeltelijk- mogelijk is, zijn zulke studies in de toekomst verder nodig.

N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptorantagonisten spelen een cruciale rol in centrale plastische veranderingen en in spinale/corticale potentiatie die bijdragen tot chronische pijn. Zij moduleren ook inflammatie. Perioperatief intraveneus ketamine vermindert postoperatief verbruik van analgetica en van de pijnintensiteit. Tot vandaag werd perioperatief ketamine geïdentificeerd als een van de interventies die een mogelijk gunstig effect hebben op de preventie, in het bijzonder in het geval van zeer pijnlijke procedures zoals orthopedische chirurgie (7) en bij patiënten met voorafbestaande pijn en opiaatconsumptie (8,9). Een grote gerandomiseerd en gecontroleerde trial ("ROCKeT trial" genoemd) gaat momenteel deze bevindingen na (10). Het preventieve effect van methadon, een opiaat met unieke eigenschappen inclusief NMDA-receptor antagonisme, waarbij perioperatieve toediening postoperatieve pijn tot 30 dagen vermindert, wordt momenteel bestudeerd (11).

Gabapentine-achtigen die toegediend worden in de perioperatieve periode, zoals pregabaline en gabapentine zelf, hebben een licht effect op postoperatieve pijn maar verminderen de nood aan opiaten. Gabapentine-achtigen blijken CPCP niet te voorkomen (12) maar hebben waarschijnlijk invloed op de incidentie van CPCP met een neuropathische pijncomponent (12).

Intraveneus lidocaine kan toegepast worden om, als een alternatief voor epidurale analgesie, postoperatieve pijn te verminderen en recovery te bevorderen maar effecten op acute pijn zijn beperkt (13). Een recente meta-analyse ondersteunt het gebruik van een perioperatief lidocaine-infuus om de evolutie naar CPCP af te remmen op drie maanden na chirurgie, met name na borstchirurgie (14). Wat betreft andere manieren om lokale anesthetica toe te dienen, reduceert epidurale anesthesie waarschijnlijk CPCP na een thoracotomie, en locoregionale technieken na borstchirurgie. Continue wondinfiltratie kan CPCP doen afnemen na een keizersnede en het nemen van een botgreffe ter hoogte van de heupkam (15,22). Er zijn tot nog toe erg weinig studies gepubliceerd over clonidine, dexmedetomidine, nefopam of andere antihyperalgetische medicatie.

Tot slot was er een debat over het voordeel van antidepressiva voor de preventie van acute pijn en CPCP (16). Recente publicaties suggereren dat perioperatief duloxetine waarschijnlijk de kwaliteit van de recovery verbetert, en de ontwikkeling van CPCP vermindert bij patiënten die zich presenteren met centrale sensitatie (17).

Wat voornamelijk ongedefinieerd is, is de dosis en behandelduur vereist voor nagenoeg iedere behandeloptie. De balans tussen efficiëntie en veiligheid moet overwogen worden en zoals gewoonlijk moet een risico-inschatting gemaakt worden per patiënt. Alle medicatie die hier bediscussieerd werd, is *off label* voor perioperatief gebruik. Patiënten moeten dus geïnformeerd worden en toestemming geven.

Medicatie en locoregionale anesthesietechnieken zijn niet de enige keuzes om chronificatie te voorkomen. In feite is het heel belangrijk om te realiseren dat chronificatie van pijn een bio-psychosociaal proces is dat een multidisciplinaire benadering vraagt. Voor wat betreft chronische pijn na chirurgie moet de exacte bijdrage van ieder aspect alsook bio-psychosociale interventies nog aangetoond worden in de toekomst.

## **Besluit**

De preventie van pijn, zowel ernstige acute pijn als de ontwikkeling van CPCP, blijft een gebied van onbeantwoorde klinische noden. Een paar majeure redenen waarom preventieve strategieën falen, zijn bekend zoals het gebrek aan individualisering van de behandeling (7,17) en de duur van de preventieve behandeling (17). Daarbij komt nog dat de chronische postoperatieve inname van opiaten die kan bijdragen tot het voortduren van pijn, verdere beschouwing verdient. De voorgenoemde bevindingen stellen de relatie in vraag tussen acute pijncontrole en de ontwikkeling

van CPCP. Zij ondersteunen ook de vraag naar het indelen van patiënten en zijn een argument voor de nauwgezette follow-up van beoogde patiënten en de rol van “*transitional pain services*” (18). Een belangrijke stap werd gezet door het opnemen van chronische pijn, los van de oorzaak, in de volgende International Classification of Diseases (ICD-11) (1). Hopelijk zal dit de zichtbaarheid van CPCP doen toenemen en onderzoek promoten, evenals de ontwikkeling van preventieve strategieën.

## Referenties

1. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 160: 45-52.
2. Tiippana E, Hamunen K, Heiskanen T, Nieminen T, Kalso E, et al. (2016) New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic. *Scand J Pain* 12: 19-24.
3. Glare P, Aubrey KR, Myles PS (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 393: 1537-1546.
4. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA (2017) Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2: e588.
5. Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M (2017) Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain* 33: 588-594.
6. Steyaert A, Lavand'homme P (2018) Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs* 78: 339-354.
7. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 1199-1213.
8. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, et al. (2010) Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 113: 639-646.
9. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O (2019) Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 23: 455-460.
10. Schug SA, Peyton P (2017) Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKET trial. *Br J Pain* 11: 166-168.
11. Murphy GS, Szokol JW (2019) Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology* 131: 678-692.
12. Martinez V, Pichard X, Fletcher D (2017) Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 158: 775-783.
13. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, et al. (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD009642.
14. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A (2018) Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 159: 1696-1704.
15. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andrae DA, Chao JY, et al. (2018) Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007105.
16. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, et al. (2014) Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology* 121: 591-608.
17. Koh JJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Joint Surg Am* 101: 64-73.
18. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, Katznelson R, Shah BR, et al. (2015) The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res* 8: 695-702.
19. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76(1-2):167-71
20. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102.
21. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 24;(7):CD008307.
22. Hussain N, Shastri U, McCartney CJL, Gilron I, Fillingim RB, Clarke H, Katz J, Juni P, Laupacis A, Wijeyesundera D, Abdallah FW. Should thoracic paravertebral blocks be used to prevent chronic postsurgical pain after breast cancer surgery? A systematic analysis of evidence in light of IMMPACT recommendations. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1955-1971.

**Auteur**

Professor Esther Pogatzki-Zahn, MD, PhD Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine University Hospital Muenster Muenster, Germany

Professor Patricia Lavandhomme MD, PhD, Department of Anesthesiology and Postoperative Pain Service Cliniques Universitaires St Luc Université Catholique de Louvain Brussels, Belgium

**Reviewers**

Stephan A. Schug, MD Emeritus Professor University of Western Australia Perth, Western Australia, Australia

Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC Professor Anesthesiology & Perioperative Medicine Queen's University Kingston, Ontario, Canada

**Vertaling**

Jan De Witte, MD, OLV-Ziekenhuis, Aalst, België